

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

622

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Louis ZIMMER

Né le 2 Septembre 1901, à Yutz-Basse (Moselle)

LA DIATHÈSE NÉOPLASIQUE
DANS LE SYSTÈME NERVEUX

LA NEURO-FIBROMATOSE
SES FORMES HÉRÉDITAIRES ET FAMILIALES

*(Travail fait à l'Institut Pasteur, dans le Laboratoire
de M. le Docteur PEYRON)*

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Louis ZIMMER

Né le 2 Septembre 1901, à Yutz-Basse (Moselle)

LA DIATHÈSE NÉOPLASIQUE
DANS LE SYSTÈME NERVEUX

LA NEURO-FIBROMATOSE
SES FORMES HÉRÉDITAIRES ET FAMILIALES

*(Travail fait à l'Institut Pasteur, dans le Laboratoire
de M. le Docteur PEYRON)*

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture,
RUPPE.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARTIN

Directeur de l'Institut Pasteur membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'appui, les encouragements et la direction scientifique que j'ai trouvés à l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

De la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous fait l'honneur de présider notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYRON

De l'Université d'Aix-Marseille et de l'Institut Pasteur

Qui nous a ouvert son laboratoire et nous a guidé dans nos recherches.

PRÉFACE

La neuro-fibromatose ou maladie de Recklinghausen, qui fait l'objet de cette thèse, est née à Strasbourg. L'anatomopathologiste allemand éminent dont elle porte le nom reconnu, le premier, ses caractères anatomiques et histologiques spéciaux. Les études cliniques consécutives, en particulier celles des neurologistes et des dermatologistes, devaient étendre rapidement le cadre de l'affection, au delà des limites qui lui avaient été d'abord assignées.

Pour l'Histo-Pathologie elle-même, il était réservé à un des chefs incontestés de l'Ecole française, le professeur MASSON, de pousser plus loin que son illustre prédécesseur de Strasbourg, l'Etude cytologique et l'interprétation des lésions. Ses recherches successives sur les Hyperplasies et tumeurs du tissu schwannien, les neuro-naevi et les melanomes, les tumeurs des méninges, les carcinoïdes et nevromes appendiculaires ont toutes été confirmées du moins par les pathologistes qui ont su utiliser ses techniques d'Etude.

L'Histogenèse de la neuro-fibromatose et des lésions associées qui s'y rattachent, paraît donc aujourd'hui bien établie dans ses grandes lignes et il est peu vraisemblable que des données nouvelles viennent la modifier.

Il restait toutefois, selon PEYRON, et ce sera la troisième phase dans l'Etude de la question, à comparer les documents apportés :

1^o Par l'*embryologie générale et expérimentale* sur le développement normal ou tératologique de la crête neurale : ébauche commune du système nerveux périphérique et du grand sympathique.

2^o Par la *Génétique*, sur le mode de transmission héréditaire de la neuro-fibromatose, dans ses diverses formes.

Notre maître, en nous traçant ce programme n'avait peut-être pas prévu que nous aurions à grouper, à vérifier et à interpréter un nombre aussi considérable de documents cliniques.

Le livre IV qui leur est consacré aura été la partie la plus difficile de notre Etude.

En ce qui concerne les questions spéciales et difficiles de l'Embryologie et de l'Histo-pathologie, nous avons été guidé par A. PEYRON. Les opinions ou critiques apportées en divers points de notre exposé sur les doctrines soutenues par des pathologistes autorisés s'inspirent de son enseignement.

Nous espérons que notre travail sera utile, du moins par les documents et la bibliographie qu'il réunit, à tous ceux qui, après nous, reprendront l'étude de la question.

Nous serions heureux, s'il pouvait servir à démontrer, une fois de plus l'importance de certaines disciplines — Histologie, Embryologie, Génétique — trop souvent considérées comme accessoires par les pathologistes et qui sont en réalité indispensables à la Médecine moderne.

PLAN DU TRAVAIL

Le livre I, après un court chapitre consacré à l'histoire (Chapitre I), aborde (chapitre II) la symptomatologie générale, il étudie ensuite la variété spéciale du névrome plexiforme, les diverses localisations radiculaires et viscérales.

Le livre II apporte d'abord (chapitre I) un résumé des notions essentielles sur l'embryologie du système nerveux périphérique et étudie ensuite (chapitre II) l'histopathologie générale de ses tumeurs en résumant également celle des tumeurs issues du sympathique et des paraganglions.

Le chapitre III envisage également d'un point de vue histopathologique une série d'autres lésions, malformations ou tumeurs, qui, en raison de leur association plus ou moins fréquente avec la neurofibromatose peuvent lui être rattachées : névrite interstitielle hypertrophique, tumeurs du nerf optique, naevi pigmentaires et mélanomes, pachydermie vorticellée ou *cutis verticis gyrata*, tumeurs méningées de types divers, névromes et carcinoïdes appendiculaires.

Le livre III est d'ordre surtout clinique. Le chapitre I est consacré aux divers symptômes et lésions associées. Nous étudierons successivement la peau, le naevus de Pringle et la sclérose tubéreuse, le système nerveux central, les tumeurs du nerf acoustique, l'œil, les hypertrophies ou gigantismes d'ordre local, les malformations et dystrophies osseuses, les lipomatoses, les troubles et lésions de l'appareil endocrine.

Le chapitre III envisage les formes cliniques, l'évolution, le diagnostic et le pronostic. Le chapitre II, la dégénérescence maligne.

Le livre IV est consacré à l'hérédité, objet spécial de notre travail. Le chapitre I résume les observations réparties en trois groupes: Le premier, le plus fréquent, réunit celles dans lesquelles deux générations successives, au moins, se trouvent frappées. Le second comprend les simples cas familiaux, avec parents indemnes, du moins en apparence. Le 3^e ceux dans lesquels l'état des parents n'a pas spécialement été indiqué ou recherché.

Le chapitre II dégage de cet ensemble de faits, des conclusions générales sur la nature et le mode d'action des facteurs héréditaires dans la neurofibromatose. Le chapitre 3 apporte le bilan de nos connaissances sur l'hérédité des tumeurs en général, en pathologie humaine et comparée.

Le livre V résume d'abord, chapitre I, nos connaissances sur la neurofibromatose chez les animaux domestiques. Il discute ensuite, chapitre II, l'origine et la nature des lésions, d'après l'ensemble des données précédemment exposées.

LIVRE PREMIER

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'histoire de la neurofibromatose date surtout du mémoire fondamental de von RECKERSCHAUSEN, publié en 1882. Mais cette affection était déjà connue avant cette époque. LUDWIG, en 1793, publia une *Historia pathologica singularis cutis turpitudinis Jo. Godofredi Rheinhardi viri L. anasorum*. Il y donne l'observation d'un malade dont le corps était couvert de nombreuses tumeurs de volume variable et de teinte normale ou rouge. Le mémoire est accompagné de bonnes planches dessinées par TRIMMER et se rapporte à un homme atteint de molluscum pendulum généralisé. Ultérieurement, l'anatomie du molluscum pendulum fibrosum a été étudiée par ROKITANSKY, VIRCHOW, FORESTER et d'autres auteurs, qui s'accordèrent à le rattacher à une prolifération du tissu conjonctif débutant souvent dans l'enfance et se rencontrant parfois chez plusieurs membres de la même famille.

HUBER (1878) cite le cas « d'un enfant de 4 mois sur lequel, à côté de petites formations mollusciformes, on voyait des naevi pileux pigmentaires et mollusciformes qui occupaient toute la région du corps », et il remarque que tous les malades atteints de molluscum, qu'il a eu l'occasion d'examiner, étaient des individus chez lesquels l'intelligence et le développement du corps étaient notablement en retard.

La conception initiale de von RECKERSCHAUSEN allait être complétée par les travaux de l'École française. PIERRE MARIE,

en particulier, dans ses leçons de clinique médicale (1894) et LANDOWSKY, dans sa thèse, décrivaient comme symptômes fondamentaux d'une part la tache pigmentaire, d'autre part, les tumeurs cutanées (*molluscum*) plus ou moins pédiculées. CROUZON précisait les caractères cliniques du névrome plexiforme, distinguant des variétés superficielle (ou dermatolytique), et interstitielle ou profonde (éléphantiasis).

Plus récemment, à l'aide de l'histo-pathologie d'une part et de la clinique de l'autre, on reconnaissait la participation du système nerveux central sous forme de troubles fonctionnels ou même de lésions particulières. Ces dernières viennent d'être l'objet d'une série d'études histo-pathologiques ne laissant aucun doute sur les homologues ou même le synchronisme des proliférations de la névroglie centrale et de la glie périphérique. On a été ainsi amené à la conception d'une maladie de système pouvant intéresser l'ensemble des formations nerveuses centrales et périphériques issues de l'ectoderme. Cette conception apportée en premier lieu par l'école française (BRISSAUD) a été développée surtout par YAKOVLEV et GUTHRIE.

Elle a été reprise en France par CORNIL qui avait proposé le terme de neuro-ectodermatose comme plus exact que celui de neurofibromatose dû à RECKLINGHAUSEN. Toutefois, comme nous le verrons plus loin, la coexistence de ces proliférations simultanées de la névroglie cérébrale, des méninges, de la glie périphérique a été parfois invoquée à tort, par certains auteurs, pour justifier l'hypothèse, en fait contestable, de l'origine embryologique commune ou identique de ces diverses formations. Nous disposons aujourd'hui de notions précises sur l'origine et le caractère spécial de l'ébauche initiale du système nerveux périphérique, la crête neurale ou ganglionnaire, qui est bien distincte de la plaque neurale destinée à constituer l'axe médullo-cérébral.

En même temps que se constituait cette conception générale d'une neurofibromatose ou mieux neurogliose, à la fois centrale et périphérique, nos connaissances se complétaient en ce qui concerne l'origine et l'histo-pathologie des tumeurs, parfois malignes, qui s'observent dans une autre malformation : la maladie de BOURNEVILLE ou sclérose tubéreuse. Nous verrons

que les deux affections se rapprochent sur plus d'un point aussi bien en ce qui concerne les lésions cutanées que celles du névraxe.

Parallèlement au développement de ces conceptions unicistes sur les liens de la neurofibromatose avec d'autres malformations de caractère également néoplasique, l'analyse anatomo-clinique révélait l'individualité symptomatologique et même parfois génétique de certaines de ses variétés. Par exemple, les belles études du professeur HARBITZ mettaient en évidence une forme éléphantiasique de neurofibromatose pouvant frapper plusieurs générations.

D'une façon générale, les variétés anatomo-cliniques spéciales, incomplètes ou frustes, longtemps délaissées ou considérées comme pures curiosités anatomiques, ont vu leur intérêt passer au premier plan dans l'étude de l'hérédité. La comparaison des cas de neurofibromatose frappant plusieurs générations montre en effet, suivant les cas, la persistance de types spéciaux ou frustes ou leur passage progressif à la forme complète. Cette question de l'hérédité de la neurofibromatose a été ouverte par les études générales d'un éminent généticien américain, le professeur DAVENPORT. Les nombreux documents apportés depuis cette époque, et qu'on trouvera plus loin groupés en trois séries, paraissent actuellement orienter le problème vers l'hypothèse de facteurs ou de gènes multiples plutôt que d'un facteur unique.

Une autre question fondamentale, du point de vue clinique comme du point de vue étiologique, vient également de se poser : c'est celle des lésions ou symptômes fonctionnels endocriniens tantôt associés, tantôt secondaires.

En ce qui concerne l'histo-pathologie des tumeurs de la neurofibromatose, des progrès décisifs ont été réalisés depuis 30 ans. L'hypothèse de leur origine exclusivement conjonctive, que soutenait VON RECKLINGHAUSEN, a été démontrée inexacte par les études françaises de BARD et DURANTE. Le caractère spécial de la néoformation et son origine aux dépens des cellules annexielles de Schwann furent établis par ANTONI et VEROCAY. Mais il restait à expliquer l'aspect différent de ces gliomes périphériques, suivant qu'ils sont solitaires ou associés à la neuro-

fibromatose, bénins ou en transformation maligne. La question a été résolue par les études fondamentales du professeur **MASSON**, montrant que syncytium le schwannien était le point de départ des néoformations polymorphes observées dans les tumeurs des nerfs périphériques, d'une part, et dans les naevi pigmentaires (neuro-naevi), de l'autre. Ses travaux basés sur une technique histologique minutieuse, montrent que les proliférations des éléments conjonctifs du stroma des nerfs (endo et périnèvre) sont, suivant les cas, douteuses ou même nulles, contrairement à ce qu'admettent encore de nombreux auteurs.

Ces données de **MASSON**, cadrant à la fois avec les données actuelles sur la régénération des nerfs et celles relatives à l'ontogénie (crête neurale et méséctoderme), expliquent, bien mieux que la théorie de l'origine conjonctive, les caractères du terrain anatomique héréditaire auquel est consacré spécialement notre étude.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE DE LA NEUROFIBROMATOSE

(figures 1 à 21)

Nous allons envisager successivement la symptomatologie générale, la variété spéciale du névrome plexiforme et les diverses localisations radiculaires et viscérales.

I. — La pigmentation (fig. 1)

Elle se présente sous trois aspects qui sont le plus souvent associés :

1^o *Pigmentation punctiforme* : petites taches de couleur café au lait de la dimension d'une tête d'épingle qu'on observe sur les parties recouvertes, ce qui les distingue des éphélides ou du lentigo intéressant surtout les parties du corps exposées (visage, face dorsale des extrémités).

2^o *Pigmentation en taches ou en naevi*. Elles offrent des dimensions plus étendues, mais variables (pièce de 5 francs, paume de la main, etc.) et peuvent intéresser toute une région, par exemple le tronc, la racine d'un membre, etc., avec parfois une disposition métamérique, topographie du caleçon de bain, ou du costume de bain, depuis les seins jusqu'au genou. Dans ces derniers cas, l'hypertrichose est fréquente (*cas de HOWARD FOX, CROUZON, LAPEYRE, et M. LABBÉ, DORRE, etc.*).

La teinte de la pigmentation varie du jaune au brun, cas le plus fréquent, et du rouge au bleu (plus rarement). COMBY a observé chez un enfant de 13 ans des taches noires et jaune clair rappelant une peau de panthère.

Les taches pigmentaires précèdent, en général, les tumeurs.

FELDMANN, a, cependant, vu l'inverse. Les modifications pigmentaires sont généralement congénitales, plus rarement elles apparaissent dans les 10 ou 20 premières années de la vie. Selon OPPENHEIM la pigmentation ne manquerait jamais, même dans les cas frustes.

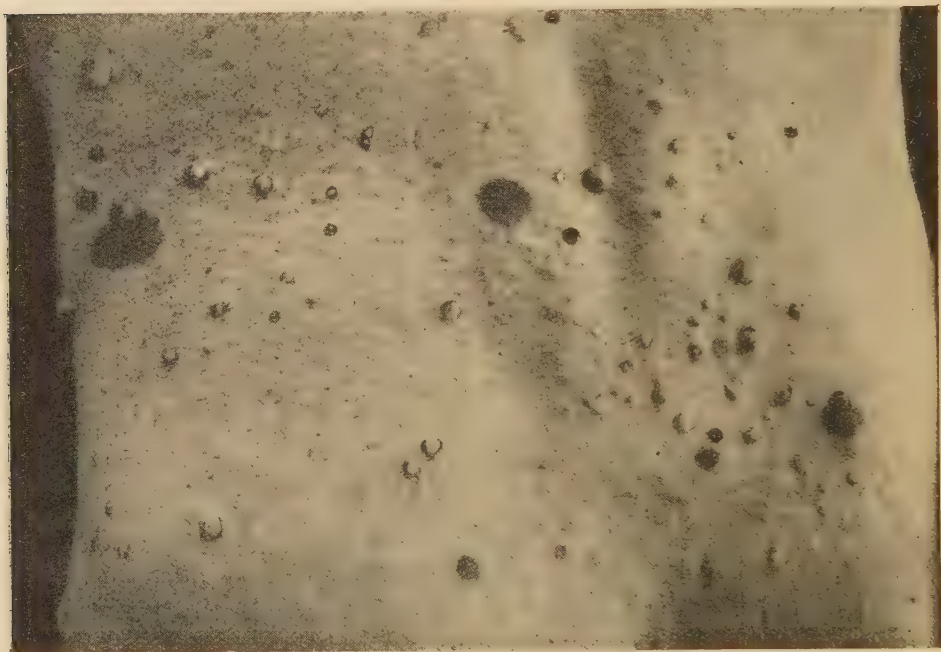


Fig. 1. — Empruntée à DARIER. Neurofibromatose. Région lombaire taches pigmentaires et tumeurs cutanées multiples.

Dans certains cas, d'ailleurs rares, la pigmentation intéresse également les muqueuses (observations de LABOUVÉRIE, JULLIEN, MOSSÉ, BERNARD, SOULEYRE). ODDO en a vu deux cas : Dans le premier, on observait la pigmentation sur le gland, la lèvre inférieure, les commissures labiales ; dans le 2^e, sur la muqueuse buccale et la face interne de la grande lèvre. Les rapports avec la maladie d'Addison seront envisagés plus loin.

II. — Les tumeurs cutanées

Elles s'observent sur toute la surface du corps, de préférence le tronc. Elles restent rares sur la face et le cuir chevelu, excep-



Fig. 2. — Empruntée à LEVI et LIBERSON. Femme 52 ans. Neurofibromatose cutanée, taches pigmentaires et tumeurs multiples. On voit dans la région épigastrique une tumeur ulcérée (troisième récidence) formée d'une série de nodules en forme de chou-fleur (lésion héréditaire, voir l'observation au chapitre IV).

tionnelles sur les membres et ne sont presque jamais observées dans la région palmaire (cas de STROMAYER, NEWTON-PITT) et dans la région plantaire (cas de STRUBE). Les cas intéressant à la fois la paume de la main et la plante des pieds sont encore plus exceptionnels (GENERSICH, NOVAES, ORIOT).

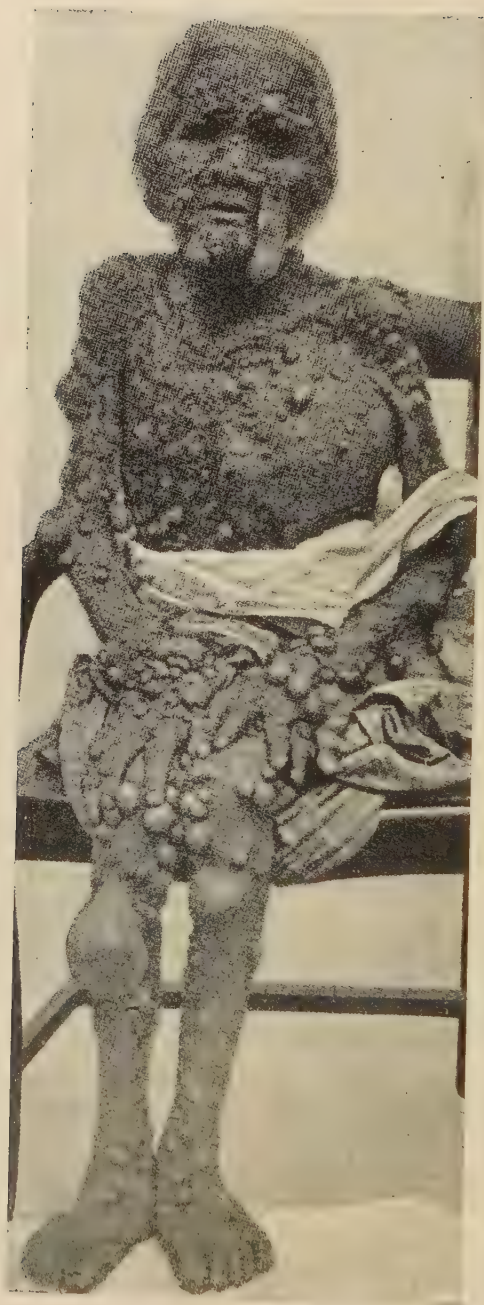


Fig. 3. — Neurofibromatose cutanée avec innombrables nodules et taches pigmentaires chez une femme de Java. Figure empruntée à KESSLER (*Gen. Tijdschr. v. Ned. Indië*, 1886, t. 25).

Le nombre des tumeurs cutanées peut atteindre plusieurs milliers. Ainsi MODRZÉJEWSKI, même en laissant de côté les petites, a pu en compter 3.000, TAVANI 3030, RECKLINGHAUSEN, 1.000, WIGGLESWORTH 1.193, OCTERLONY 2033, PROFETA 7.000 et OLAH plus de 12.000.

Le volume varie habituellement d'un grain de chénevis à celui d'un grain de raisin, mais il est parfois considérable (tumeur dite majeure ou royale) et peut atteindre le poids de plusieurs kilogs, 5 kgs. et demi dans le cas de PIOLLET et jusqu'à 35 kilogs dans un cas de SAALFELD. Une jambe éléphantiasique amputée atteignait 35 kilogs (SPITTEL). En fait, ces grandes tumeurs correspondent souvent à un névrome plexiforme surajouté. Leur couleur est variable : tantôt rose comme la peau normale, tantôt pigmentée. La peau sus-jacente est lisse, mais parfois aussi plissée.

L'hypertrichose sur les fibromes a été signalée par ADRIAN, VIGNOLO-LUTATI, etc.

Les comédons sur les tumeurs ont été notés par KAWORSKI, WHITEFELD, MOWAT, VOERNER, VIGNOLO-LUTATI, etc.

La topographie est ordinairement asymétrique. Toutefois, la symétrie peut être très nette, par exemple dans le cas de SEQUEIRA (1916) : tumeur intéressant les deux côtés du nez.

La localisation unilatérale des tumeurs a été observée par SCHWONNER, EHRMANN, OSTROWSKI. BENAKY décrit un molluscum pendulum de toute la moitié droite de la face.

YAKOVLEV et GUTHRIE sont, croyons-nous, les premiers qui aient tenté d'interpréter la localisation ; ils remarquent que le siège de prédilection est aux extrémités antérieures (cuir chevelu, face) et postérieures (région lombo-sacrée et fessière), ainsi que sur la racine des membres (épaule, bras, cuisse). Elles sont beaucoup plus rares sur la face ventrale du tronc, exceptionnelles sur les mains et les pieds. Les auteurs américains soulignent ainsi, mais sans apporter de précisions, que cette topographie élective doit être liée à quelque facteur embryologique : les nodules devenant plus rares au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la zone correspondant à la gouttière neurale embryonnaire.

Les tumeurs sont généralement indolores, mais parfois sen-

sibles. Leur consistance est molle, gélatineuse et, dans la variété spéciale du névrome plexiforme donne, une sensation analogue à celle d'une varicocèle ou d'un paquet de lombrics. Cès tumeurs sont quelquefois congénitales, mais au premier nodule constaté à la naissance viennent peu à peu s'en ajouter de nouveaux, sous l'influence de causes diverses (traumatisme, toxé-infection, etc.). Souvent, la première apparition a lieu à la puberté, plus rarement à l'âge adulte. La date précise d'apparition reste d'ailleurs difficile à fixer avec certitude, car les petits nodules, en raison de leur caractère indolore, n'attirent pas immédiatement l'attention. L'augmentation de volume est plus nette et plus rapide dans les régions soumises à des frottements ou irritations répétées (épaule, cuir chevelu, abdomen au niveau de la ceinture, etc.). Parfois, l'apparition des nodules est précédée de petits symptômes locaux, tels que prurit, douleurs, troubles de la sensibilité. Exceptionnellement, l'apparition des petits nodules fibreux est accompagnée de petites poussées fébriles, de céphalées ou de phénomènes broncho-pulmonaires. Une fois apparus, les nodules fibromateux peuvent présenter des poussées d'origines diverses (puberté, menstruation, grossesse, accouchement, etc.). Dans le cas d'ARNOZAN et PRIOLEAU, une injection de pilocarpine provoquait des poussées de sueurs qui faisaient défaut au niveau des grosses tumeurs.

Les nodules sous-cutanés proprement dits sont difficiles à reconnaître et doivent être recherchés à jour frisant ou à la palpation. Le nombre de ces tumeurs est moins considérable ici que dans la variété cutanée.

III. — Tumeurs des troncs nerveux

Chez l'homme, elles intéressent, par ordre de prédilection décroissante : le cubital, le radial, les nerfs de l'orbite, de la région fessière, leurs divers segments (nerfs proprement dits, racines et ganglions). L'extension au système nerveux central sera envisagé plus loin. La queue de cheval est un des sièges de prédilection (fig. 6).

Voici l'énumération d'une série de cas de neurofibromatose dans lesquels les tumeurs ont été observées sur les nerfs crâniens.



Fig. 4. — Reproduit d'après PRUDDEN la disposition des principales tumeurs observées dans son cas de gliomes périphériques ou névromes multiples.

En A, nerfs du bras droit.

En B, sciatique gauche.

En C, nerf crural gauche.

Nerf olfactif. — MOSSÉ et CAVALIÉ (1897), POSTHUMUS (1900).

Nerf optique. — MAHER et PAYEN, PRUDDEN, WESTPHALEN, HARBITZ, LOMBARDO PELLEGRINO PAOLO, PEUQUENS, TROMBETTA.

Nerf moteur oculaire commun. — KNOBLAUCH, MAHER et PAYEN, HOUEL, LEBOURCQ, GENERSICH cas 1, GERHARDT, CESTAN.

Nerf pathétique. — KNOBLAUCH, GENERSICH cas 1, GERHARDT, CESTAN.

Nerf trijumeau. — SCHIFFNER cas 2, HESSELBACH, SERRES, MAHER et PAYEN, SMITH cas 1 et 2, HOUEL, HEUSINGER, LEBOURCQ, GENER-SICH cas 1, GERHARDT, PRUDDEN, MODRZÉJEWSKI, RECKLINGHAUSEN, v. BUNGNER, STRUBE.

Nerf moteur oculaire externe. — SCHIFFNER cas 2, KNOBLAUCH, MAHER et PAYEN, GERHARDT.

Nerf facial. — SCHIFFNER cas 2, KNOBLAUCH, MAHER et PAYEN, HOUEL, LEBOURCQ, GENER-SICH cas 1, GERHARDT, MODRZÉJEWSKI, HENNEBERG et KOCH.

Nerf acoustique. — KNOBLAUCH, SOYKA cas 1, CESTAN, HENNEBERG et KOCH, 2 cas, BONDENARI et MONTANARO, etc. Voir le chapitre spécial consacré aux tumeurs de l'acoustique.

Nerf glosso-pharyngien. — SCHIFFNER cas 2, KNOBLAUCH, MAHER et PAYEN, GENER-SICH cas 1, GERHARDT, PRUDDEN, HENNEBERG et KOCH.

Nerf vague. — SCHIFFNER cas 1 et 2, BARKOW, HASLER, KNOBLAUCH, SERRES, MAHER et PAYEN, MORELL LAVALLÉE, GIRALDÈS, SMITH cas 2, HOUEL, TÉMOIN, WILKS, HEUSINGER, VALLENDER, LEBOURCQ, BRUNS, GENER-SICH, cas 1 et 2, WEGNER, GERHARDT, PRUDDEN, RECKLINGHAUSEN, MODRZÉJEWSKI, HENNEBERG et KOCH, POMORSKI, WESTPHALEN, GAUDUCHEAU, STRUBE, PREBLE et HEKTOEN, FRAENKEL et HUNT, RUBESCH, REVILLIOD-HOFFMANN.

Nerf spinal. — SCHIFFNER cas 2, KNOBLAUCH, SERRES, MAHER et PAYEN, HEUSINGER, GENER-SICH cas 1, GERHARDT, PRUDDEN.

Nerf grand hypoglosse. — HASLER, KNOBLAUCH, SERRES, MAHER et PAYEN, HEUSINGER, GENER-SICH cas 1, GERHARDT, PRUDDEN, ZINNO.

Sympathique. — SCHIFFNER cas 1, HESSELBACH, HASLER, KNOBLAUCH, SERRES, MAHER et PAYEN, TÉMOIN, HEUSINGER, HELLER, GENER-SICH cas 1, WEGNER, CZERNY, GERHARDT, PRUDDEN, RECKLINGHAUSEN, ZINNO, HENNEBERG et KOCH, HANSEMAN, BRIGIDI, TICHOFF, et TIMOFEJEFF, SIMON et HOCHÉ, v. BUNGNER, TAVANI-MUTO, STRUBE, PREBLE et HEKTOEN, REVILLIOD-HOFFMANN.

Les tumeurs des nerfs proprement dits se distinguent des tumeurs sous-cutanées superficielles par les caractères suivants : consistance généralement plus dure, forme ovoïde à grand axe parallèle à celui du nerf, peau sus-jacente non adhérente, disposition en chapelet suivant le trajet des nerfs, mobilité latérale de la tumeur. On avait également signalé (ARON-

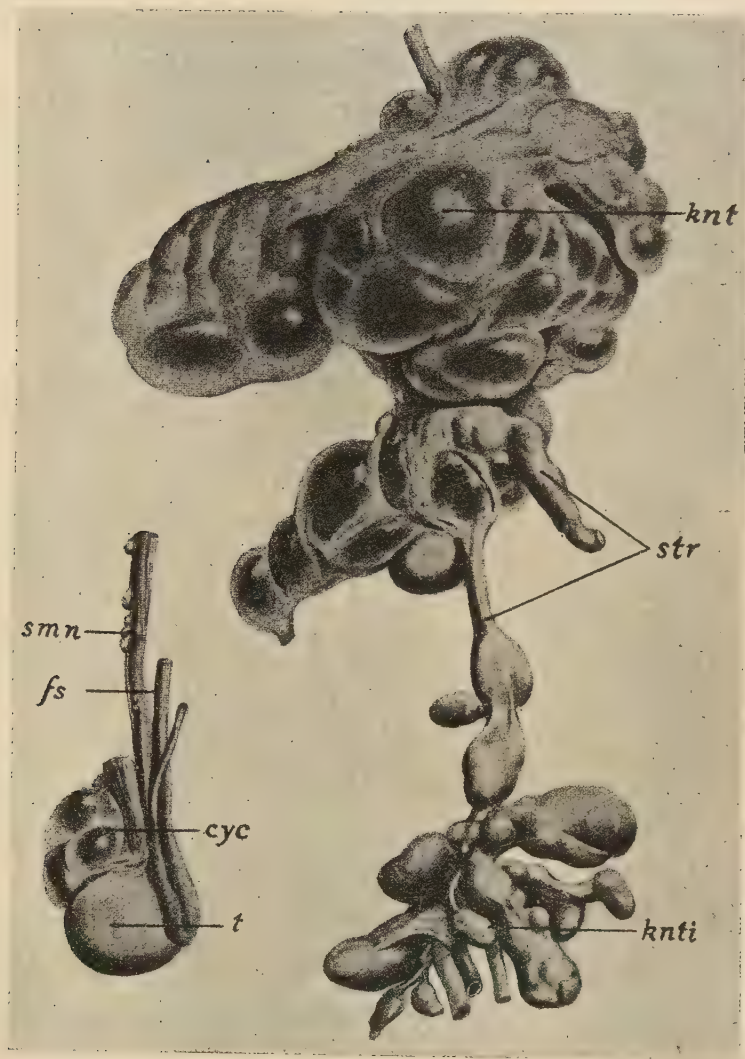


Fig. 5. — Empruntée à WINESTINE (*J. of Cancer Research*, 1924). Neurofibromatose. H. 60 ans. A droite nodules de la région rétro-péritonéale et du canal fémoral reliés les uns aux autres par de petits tractus et formant par confluence une masse irrégulière du volume d'une tête fœtale. Ils correspondent au plexus lombaire et au crural. En *knt*, tumeur principale ; en *knti*, nodules inguinaux, *str* ; tractus intermédiaire. Au niveau du testicule droit et de l'épididyme (*smn*) petits nodules kystiques (*cyc*) développés sur les filets sympathiques du plexus spermatique.



Fig. 6. — D'après BLAND-SUTTON. Névromes plexiformes multiples intéressant les racines rachidiennes au niveau de la queue de cheval et les nerfs périphériques.
H. 45 ans hospitalisé pour paraplégie. Celle-ci était due à la compression médullaire exercée par un nodule siégeant sur une des racines cervicales.

SOHN, 1822) comme caractère distinctif que la douleur provoquée par la palpation disparaît par la compression du nerf dans son segment proximal, mais les observations ultérieures ont mis en doute la valeur de ce signe.

L'aspect anatomique de ces neurofibromes est caractéristique. Tantôt ils occupent le centre du tronc nerveux et sont généralement faciles à énucléer, tantôt il s'agit d'une tumeur volumineuse avec de nombreux petits rameaux périphériques. Le nerf lui-même est souvent augmenté de volume et d'apparence variqueuse.

Les tumeurs sont parfois très douloureuses (névralgies, VIGNOLO-LUTATI) et nécessitent parfois des interventions successives pouvant aller jusqu'à l'amputation.

Ainsi, POLLOSSON, GIBERT et DECHAUME signalent une neurofibromatose du nerf crural avec ulcération ayant conduit à une amputation haute de la cuisse.

IV. — Variété spéciale. Le névrome plexiforme (fig. 7 à 18)

Il a été individualisé sous ce terme par VERNEUIL à propos d'un cas publié à la *Soc. de Chir.* en 1857 par DEPAUL. Il fit ensuite l'objet des études de GUERSANT, de BILLROTH (1863), de BRUNS (1891), ce dernier en groupait alors 42 observations. Le nombre s'élève à 63 dans l'étude de THOMSON (1903). Les conceptions des pathologistes sur son origine et sa structure sont à cette époque des plus divergentes, comme d'ailleurs pour la neurofibromatose en général ainsi qu'on le verra plus loin. Une série d'observations souligne la coexistence des taches et tumeurs cutanées (ANDRY et LACROIX, DELORE, BONNE, MENKE, OUVRY, etc.).

En France, les caractères anatomo-cliniques ont été bien précisés par CUNÉO dans son article du traité de chirurgie de LE DENTU et DELBET ainsi que par CROUZON (1922). Ce dernier auteur le définit comme suit : « le névrome plexiforme, appelé encore névrome racémeux, ou névrome régional, est l'extension d'une prolifération névromateuse à tout le terri-

toire d'un nerf ou de plusieurs nerfs contigus, le caractère essentiel étant la systématisation. »

Son aspect assez polymorphe peut, selon cet auteur, être ramené à trois types principaux :

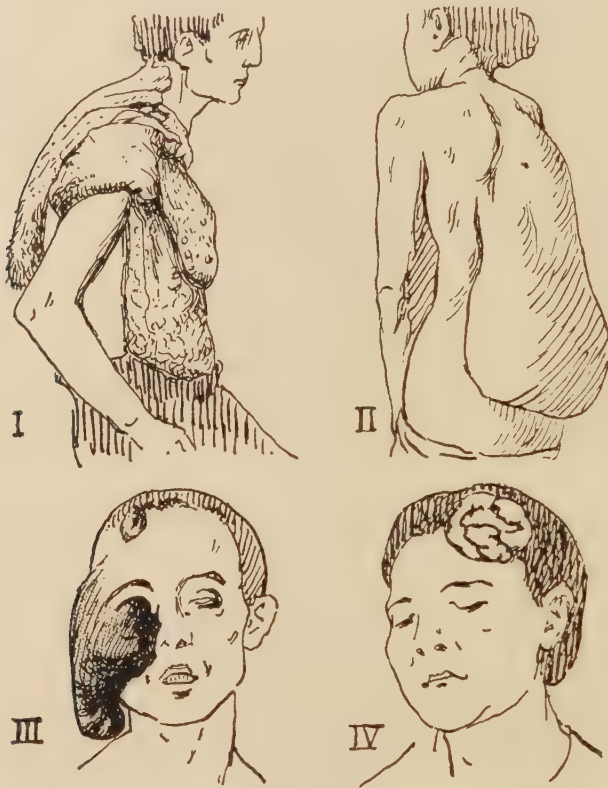


Fig. 7. — En I : névrome plexiforme en pèlerine intéressant l'épaule et le thorax d'après SAMAJA.

En II : autre cas de névrome plexiforme en pèlerine chez un hindou. Empruntée au mémoire de Voss (Travaux de l'institut du cancer de BANDOENG à Java).

En III : névrome plexiforme de la partie droite de la face. Id.

En IV : femme de 25 ans, lésion de cutis verticis gyrata localisée à la région frontale et au cuir chevelu (même auteur).

1^o La tumeur mollusciforme ou *molluscum éléphantiasique* qui se manifeste sous forme d'éminences molluscoïdes de volume considérable avec un siège de prédilection sur les membres.

2^o Le repli cutané ou *pachydermatocèle* ou *dermatolyse* con-

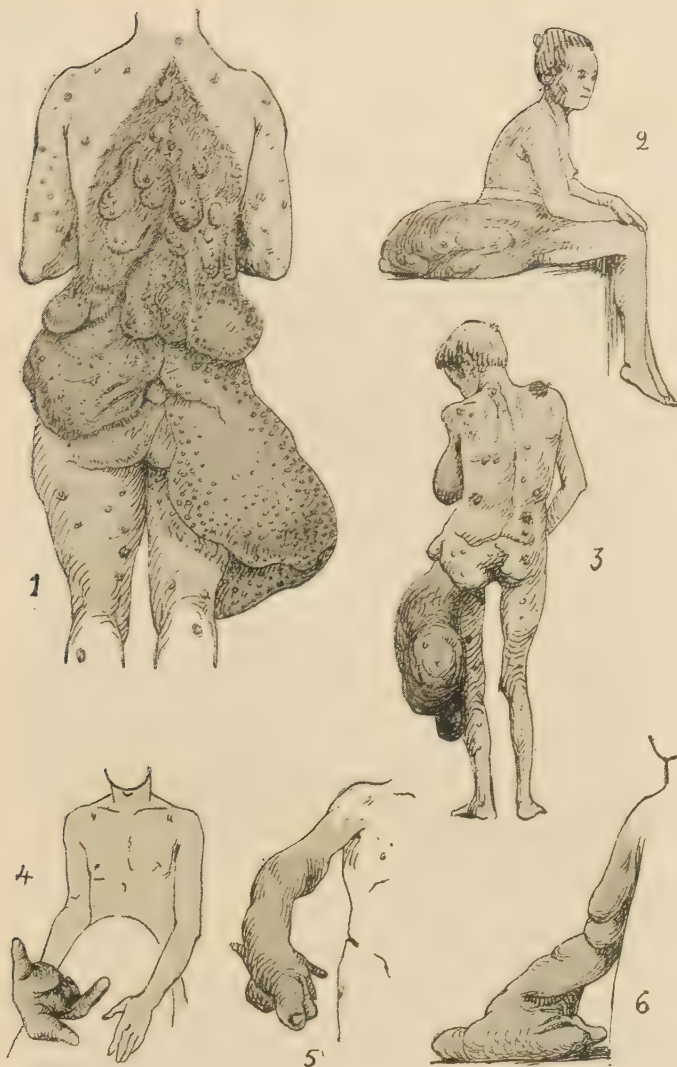


Fig. 8. — Reproduit en 1 : le cas célèbre de von WALTHER (1814), un des premiers figurés et que cet auteur avait pris pour un lipome. La malade est vue de dos. Les tumeurs multiples (névromes plexiformes) se distinguent de celles de notre cas de la figure 9 par leurs dimensions très inégales, mais la zone pigmentée et pilifère qui les recouvre offre sur le thorax la même topographie en triangle à sommet supérieur entre les deux omoplates. Les tumeurs se retrouvaient moins nombreuses toutefois, et de plus faible volume, sur la partie antérieure de l'abdomen, le pli de l'aîne et la partie supérieure de la cuisse. Outre ces divers névromes plexiformes la malade présentait de nombreuses taches pigmentaires et nævi pilifères disséminés sur tout le corps.

En 2 : névrome éléphantiasique de la région fessière droite, chez une femme de Java (40 ans). D'après le mémoire de Vos (travail de l'Institut du Cancer de Bandoeng, Java).

En 3 : névrome éléphantiasique de la partie externe de la cuisse gauche avec autres lésions cutanées multiples de neurofibromatose chez un homme de 40 ans (Vos, *idem*).

En 4 : gigantisme localisé de l'extrémité du membre supérieur droit principalement marqué au niveau de trois doigts. Névrome plexiforme de la région palmaire. H. 35 ans (Vos *idem*).

En 5 : lésion de même ordre chez un nègre de 18 ans, trois doigts sont intéressés (Vos *idem*).

En 6 : lésion *idem* mais avec déformation plus accentuée, chez un chinois (d'après FISCHER. *Ziegler's Beitr. f. Path. Anat.* 1920).

siste dans des replis ou bourrelets qui peuvent donner lieu aux aspects les plus divers. La malade de BESNIER avait sur la nuque et l'épaule une sorte de manteau, celui de WETTENHALL



Fig. 9. — Variété exceptionnelle de neurofibromatose avec zones næviques pilifères très étendues et névromes plexiformes sous-jacents, dans le bas du dos, la fesse et la cuisse. Jeune femme s'exhibant actuellement comme femme-singe. Sur les membres, en particulier au niveau des jambes, innombrables petits nævi pilifères entremêlés de taches pigmentaires.

portait sur le bras, à la façon d'un manteau, les replis d'un énorme névrome plexiforme. Le malade de MARCACCI portait des masses en pèlerine sur les parties antérieure et postérieure du thorax (il est figuré en 7 (I).

3° *L'éléphantiasis congénital* siégeant sur les membres, appelé aussi *éléphantiasis névromateux* (NORMAN CARMICHAEL, *Edimb. Med. J.*, nov. 1913).



Fig. 10. — D'après HEUSCH. Femme 29 ans. Neurofibromatose avec lésions multiples cypho-scoliose, névrome plexiforme du thorax, avec volumineux bourrelets pigmentés — nombreuses taches pigmentaires — gigantisme de la main gauche (voir l'observation au livre III, chapitre 1).

En ce qui concerne le siège, THOMSON (*Neuroma and Neurofibroma*, Edimb., 1900) donnait le tableau suivant :

Tempe, tronc, paupière supérieure.....	18 cas
Nuque et région rétro-auriculaire.....	14 cas
Nez et joue.....	4 cas
Menton et partie antérieure du cou.....	5 cas
Thorax et dos.....	8 cas
Extrémités	9 cas

Citons, comme localisations exceptionnelles, celles sur les nerfs intercostaux (GOLDMANN, POMORSKI, cas de SOUQUES, AJAJOUANINE et LERMOYEZ), sur les nerfs craniens et spinaux (VEZELY), le nerf crural et les nerfs périphériques (BUNGNER),

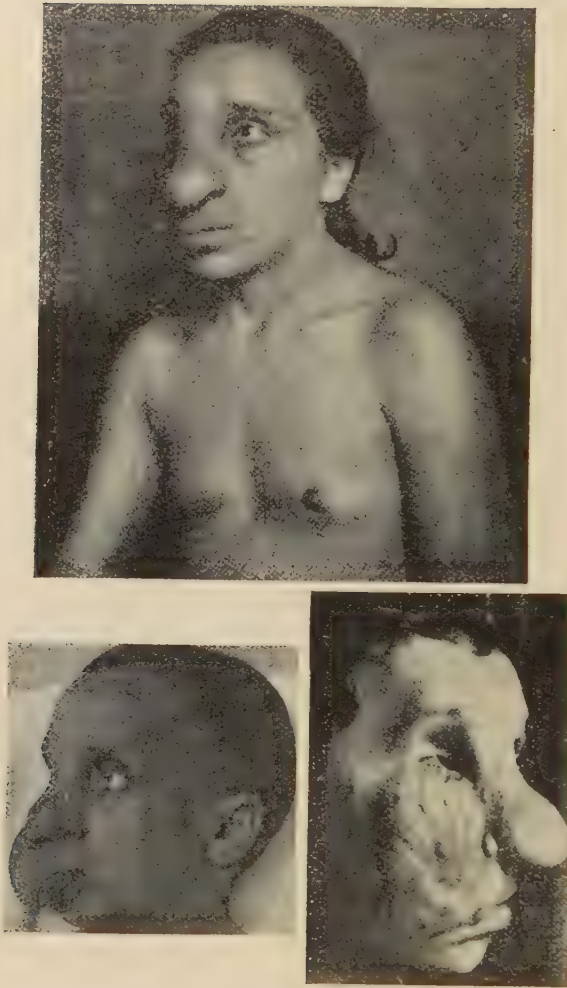


Fig. 11. — Empruntée à Dombrowsky. Névrome plexiforme chez une jeune fille de 13 ans. Cas familial et héréditaire. En bas et à gauche la malade à l'âge de 7 ans (avant la première opération). On voit la tumeur intéressant la joue droite et envahissant le côté gauche de la face. Les deux autres figures montrent la récurrence sur la malade âgée de 13 ans. Vue de face (en haut) et latérale (en bas). La masse néoplasique intéresse le côté droit du front, la région du nez, renflée en massue, la joue droite dont la peau plissée est pigmentée et, dans la profondeur la langue et le palais. Sur tout le corps nombreuses tumeurs et taches pigmentées qui se retrouvent chez la sœur aînée de la malade, son frère et son père.



Fig. 12. — Jeune garçon de l'observation CHRISTOPHE. Neurofibromatose familiale héréditaire.

Le malade présente un névrome plexiforme éléphantiasique du membre inférieur droit et des taches pigmentaires disséminées sur tout le corps.

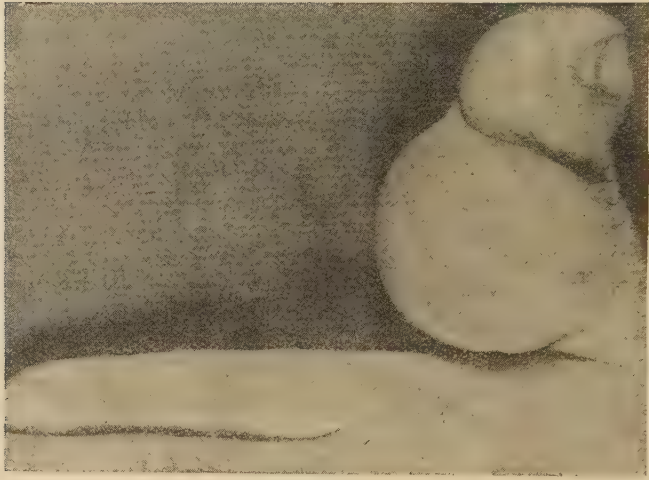


Fig. 13. — Tumeur du pouce (gliome périphérique) développée chez la sœur du malade de la figure précédente.



Fig. 14. — Empruntée à SPITTEL et FERNANDO. Neurofibromatose à forme éléphantiasique intéressant les membres inférieurs. Indigène Tamil de l'île de Ceylan qui présentait en outre sur tout le corps des tumeurs et des taches pigmentaires. Cas familial héréditaire. (Voir l'observation au livre IV) chap. 1.

le bord supérieur de la paupière et de l'orbite droites chez un enfant de 2 ans et 7 mois (D. et E. LAZARESCU, 1931).

L'évolution du névrome plexiforme, très lente, dure de nombreuses années. Il montre parfois, comme les autres tumeurs



Fig. 15. — D'après HEINE, Zieglers's Beitr. t. 78, 1927. Névrome plexiforme déformant tout le côté gauche de la face. Malade déjà étudiée en 1878 par SCHÜLLER à l'âge de 24 ans, puis par Recklinghausen. Elle est représentée ici deux ans avant sa mort. Sur le reste du corps, nombreuses taches pigmentaires et petites tumeurs, lésions typiques de la neurofibromatose. Autres lésions dans les os, le cerveau, etc...

de la neurofibromatose, une transformation maligne (4 cas sur 50, d'après PIQUÉ).

Ainsi définie, cette variété est assez souvent associée à la neurofibromatose diffuse du type habituel : 18 fois sur les 50 névromes plexiformes groupés par PIQUÉ, en 1894, 5 fois sur les 29 névromes plexiformes du cuir chevelu étudiés par CHIPAULT, en 1897. A ces cas déjà anciens, SAMAJA, dans sa monographie en 1919, ajoute les cas suivants : FEINDEL (1897),

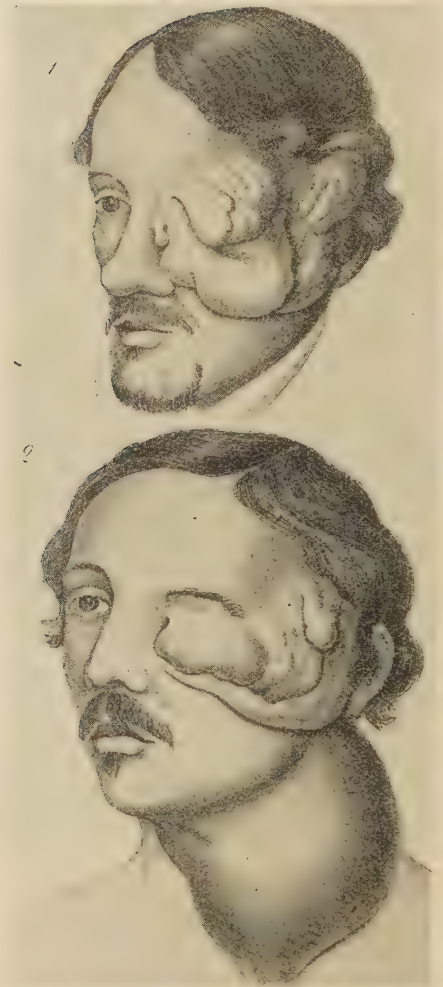


Fig. 16. — Empruntée à BRUNS. Cas familial et héréditaire de neurofibromatose avec névrome plexiforme de la région temporo-orbitaire chez deux frères âgés de 33 et 43 ans.

Le premier présente en outre une tumeur profonde du cou.

Noter ici l'identité des lésions de la face à la fois dans leur structure et leur localisation. Chez l'aîné (en haut) le petit lobe supérieur correspond à un pli de la peau frontale immédiatement au-dessus du sourcil. Le lobe plus grand, situé en-dessous, correspond à la paupière supérieure. En relevant ce dernier lobe, on aperçoit, au fond de la fente palpébrale, un bulbe atrophié. Chez le cadet, le petit lobe supérieur paraît se retrouver plus en arrière, assez près de l'oreille.



Fig. 17. — Empruntée à CUSHING et HELMHOLTZ (1906). Forme éléphantiasique de neurofibromatose localisée au cuir chevelu. Sujet de 19 ans présentant depuis la naissance sur tout le corps, des petites tumeurs avec des zones pigmentées et sur la région temporale gauche une large tache brune, probablement congénitale. Un traumatisme (coup de pied de cheval) détermina à ce niveau l'apparition d'une tuméfaction avec un bourrelet tendu de la paupière à l'oreille gauche et abaissant cette dernière. L'évolution assez lente pendant 7 ans s'est accélérée depuis 4 ans et la tumeur atteint en arrière la région occipitale. Elle est très mobile comme le montre la photographie prise avant l'intervention, au moment où le malade vient d'être rasé. On voit en effet le bourrelet déplacé à la partie supérieure du crâne.

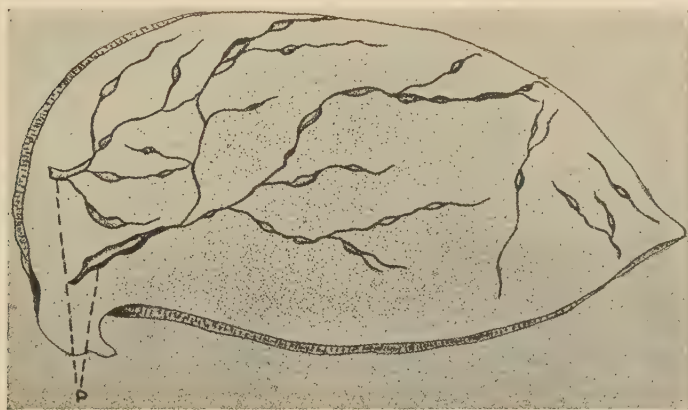


Fig. 18. — Schéma du neurofibrome plexiforme de la figure précédente dressé après dissection de la pièce anatomique. Le fragment prélevé mesurait $15 \times 7 \times 12$ cm. On retrouva sur les différents nerfs, de petits nodules, du volume d'un grain de millet situés entre les follicules pileux.

BRISAUD (1897), DELORE et BONNE (1898), POISSON et VIGNAUD (1899), ADRIAN (1901), THOMSON (1903), CAVAILLON (1904), JABOULAY (1906), MOUTIER (1906), HELMHOLTZ et CUSHING (1907), WEGELIN (1909), LEROY (1910), KAEPPELIN (1911).

Il faut noter, enfin, que l'on peut observer des névromes plexiformes multiples sur le même sujet. BERG et VESTBERG, en



Fig. 19. — Cas célèbre de BILLROTH. Névrome plexiforme bilatéral de la région fronto-temporale chez un homme de 33 ans. La lésion apparue pendant l'enfance sur le sourcil gauche s'était ensuite étendue progressivement 20 opérations successives furent nécessaires pour la faire disparaître. Le malade avait d'autre part sur la peau du thorax de nombreux nodules.

1893, en réunissent 43 cas. SAMAJA souligne, à propos des liens réunissant les deux variétés, que le névrome plexiforme est une lésion plus nettement congénitale et que dans les ascendants des sujets atteints on retrouve souvent une neurofibromatose associée au névrome plexiforme. FRUGUELE a groupé 28 cas de névrome plexiforme de la partie latérale de la tête (régions palpébrale, orbitaire et temporale). Dans deux cas, le névrome plexiforme était associé à la neurofibromatose et, dans deux autres cas, cette dernière se retrouvait chez l'un des parents, le père dans le cas de RAPOK, la mère dans celui de PONCET-COLLET. La malade d'ARNOZAN et PRIOLEAU (1883), qui présentait des fibromes et des taches pigmentaires, avait une sœur atteinte d'un névrome plexiforme de la région temporo-mastoïdienne droite. Dans le cas de névrome plexiforme



Fig. 20. — Cas de SCHULTZE. Névrome plexiforme chez un sujet de 20 ans. Tumeur volumineuse ($31 \times 22 \times 12$ cm) apparue à l'âge de 4 ans qui, opérée un an après, récidiva presque aussitôt pour atteindre progressivement le volume actuel. Une nouvelle intervention faite en trois temps conduisit à un résultat assez satisfaisant du point de vue esthétique.



Fig. 21. — Empruntée comme les précédentes à l'article de GUSHING — cas de MAGALHAES — Névrome plexiforme paraissant représenter une forme de passage au *Cutis Verticis gyrata*.

de MOURIER, la mère du malade présentait des fibromes cutanés.

Le névrome plexiforme du cuir chevelu et de la face a été admirablement décrit par HIRSHOIZ et CUSINE dans une étude déjà ancienne (1906) restée malheureusement ignorée de beaucoup d'auteurs et à laquelle nous empruntons les figures 16 à 21 de notre expose. D'autre part, nous verrons plus loin que la pachydermie vorticellée ou *cutis verticis gyrata* représente en somme une variété de névrome plexiforme : le *neuro-naevus* géant de MASSON. En effet, certaines observations de cette curieuse lésion localisée au cuir chevelu montrent des lésions associées de neurofibromatose cutanée plus ou moins généralisée (cas de CUSINE, un des cas d'HARBITZ [*Zieglers Beitrag*] et un cas récent étudié à Montpellier par MARGAROT).

D'autre part, la localisation élephantiasique du névrome plexiforme au niveau des membres inférieurs (fig. 12) a vu son intérêt mis en évidence par une série de cas familiaux ou héréditaires, en particulier celui d'HARBITZ.

V. — Localisations diverses et plexus viscéraux

Les observations aujourd'hui nombreuses accompagnées d'autopsie ont permis de retrouver les nodules dans les organes les plus divers :

Poumons : cas de GENERSICH, QUARTI.

Plèvres : cas de WESTPHALEN.

Cœur : cas de BERGGRUN.

Diaphragme : cas 6 d'ADRIAN.

Estomac : nombreuses observations de : GENERSICH (cas 1), SANGALLI, SIEMENS, WEGNER, PRUDEN, RECKLINGHAUSEN, MARIE et COUVELAIRE, BOURCY et LAIGNEU-LAVASTINE, KYRIATIS, etc. Ces faits ne doivent pas être confondus avec le cas de gliomes périphériques ou de schwannomes qui peuvent s'observer sur l'estomac en dehors du cadre général de la neurofibromatose.

Duodénum : KRIEGE, MARIE et COUVELAIRE.

Jéjunum et iléon : RECKLINGHAUSEN, MODRZÉJEWSKI, MARIE et COUVELAIRE, HERXHEIMER et ROTH.

Colon transverse : GENERICH (cas 1), COOKE.

Intestin : GERHARDT, MARIE et BRANCA, KOLTZ, PREBLE et HEKTOLE, REVILLIOD-HOFFMANN. L'ensemble de l'intestin, du pylore à l'anus : GUBERMANN.

Pancréas : GERHARDT.

Bassinot : POSTHUMUS.

Utérus : GENERICH (cas 1).

Col de la vessie : GERHARDT.

Vessie : HEUSCH.

Cordon spermatique : GENERICH (cas 1).

Vésicules séminales : GERHARDT.

Muqueuse uréthrale : LANGER et GUMPERT.

Gencives : GUGEOT.

Voile du palais : OTTOLA, RIEHL, TAVANI, ADRIAN (cas 10), ROCCAVILLA.

Langue : Nodules isolés ou macroglossie (SPENCER et SHATTOCK). Nombreuses observations.

Amygdales : FURET.

Voûte palatine : STRASSBERG.

Larynx : GERHARDT-RIESENFELD.

Rétro-pharynx : ROESNER.

Conjonctive : RIEHL et STIMMEL.

Notes et documents

Pharynx. — Les localisations de la neurofibromatose y sont exceptionnelles. NEW et CHILDBREY dans leur statistique de la clinique Mayo donnant 357 cas de tumeurs amygdaliennes ou pharyngées observées de 1917 à 1930, ne mentionnent aucun cas de neurofibrome, et seulement deux fibromes, un fibromyxome, deux fibrosarcomes et un fibromyxosarcome. Il existe quelques observations de schwannomes du larynx (SUCHANEK, HOLMGREEN et VAIL), mais ils n'intéressent pas le pharynx et la coexistence de la neurofibromatose n'y est pas signalée. SPIESS a publié un cas de ganglioneurome de la région sous-glottique, ASKANAZY un neurinome de la paroi postérieure du pharynx. FICI, un neurofibrome solitaire de la paroi pharyngée sans neurofibromatose associée. Les seuls cas intéressants pour notre étude sont les suivants :

.GOLLEDGE (1930). Femme de 44 ans atteinte de maladie de Recklinghausen. Neurofibromatose du repli ary-épiglottique et de la fosse pyriforme.

FORGES (1925). Même association chez une jeune fille de 14 ans, la tumeur intéressant la paroi latérale, était un ganglioneurome.

DAVIS vient d'apporter la première étude générale à propos d'un cas nouveau. Tumeur pharyngée, neurofibromatose chez une femme de 44 ans dont le corps était criblé de petits nodules et de taches pigmentaires.

Vessie. — On connaît seulement un cas de tumeur isolée, gliome périphérique ou schwannome de la paroi vésicale, c'est celui de HARVEY et TENNANT récemment publié (*Am. J. of Path.*, 1934, t. 10). Il s'agissait d'un enfant d'un mois. La vessie élargie et épaissie montrait un tissu néoplasique, plutôt pâle et transparent, infiltrant de façon diffuse la sous-muqueuse et la musculuse. On y retrouva des noyaux palissadiques caractéristiques, des fibres nerveuses à myéline mêlées à des amas de petits éléments indifférenciés rappelant ceux des sympathomes embryonnaires. L'auteur note que la présence des fibres à myéline n'est pas en faveur de l'origine sympathique, la tumeur doit donc provenir plutôt des branches des plexus vésicaux issus de la moelle lombo-sacrée. D'une façon générale, les tumeurs vésicales des enfants sont exceptionnelles avant l'âge d'un an.

On en trouve seulement 4 cas (3 fibrosarcomes et un polype) dans l'étude de DEMING (*Surg. Gyn. Obst.*, 1924, t. 39). Les cas associés à la neurofibromatose ont fait l'objet d'une récente étude de KASS (*Am. J. Dis. Child.*, 1932, t. 44). Son cas personnel est celui d'un enfant de 7 ans, traité à la clinique Mayo et dont les lésions cutanées présentes à la naissance s'étaient développées depuis. La vessie, prélevée à l'autopsie, était augmentée de volume avec une paroi épaissie. Histologiquement la structure des nodules infiltrant la paroi était celle des neurofibromes habituels.

Les cas antérieurs sont les suivants :

LEHMANN, dans son étude sur les lésions osseuses de la neurofibromatose (*Arch. of Dermat.*, 1926, t. 14), a vu une femme avec une tumeur étendue dans la région iliaque, comprimant la vessie.

GERHARDT (1878. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. 21.

Homme de 30 ans, neurofibromatose généralisée, compression de la moelle par des tumeurs, nombreux nodules dans l'abdomen et le thorax sur les filôts sympathiques ; petites tumeurs au niveau du col vésical.

STEVEN. — *Deutsch. Ztschr. f. Chir.*, 1923, t. 177.

Femme 31 ans. Nombreux nodules et taches pigmentaires sur la peau. Tumeur volumineuse au-dessus du pubis. Biopsie. A l'autopsie, nodules sur la muqueuse vésicale, obstruction de l'uretère, hydronéphrose.

HEUSCH. — Homme 53 ans. Premier cas dans laquelle diagnostic ait été fait sur le vivant par l'examen cystoscopique. Ablation des nodules (*Ztschr. f. Neurol.*, 1926).

HEIDLER. — Femme 68 ans. Lésions multiples de neurofibromatose cutanée. Diagnostic cystoscopique (*Central. f. Gyn.*, t. 52, 1928).

VI. — Racines et ganglions rachidiens

a) *Nodules des racines médullaires proprement dites.* — Cas de : HASLER, SIBLEY, CZERNY, GERHARDT, COYON, et BARRÉ, SORGO, BEATTIE et HALL, FRAENKEL et HUNT, ZINNO, CESTAN (2 cas), HENNEBERG et KOCH, PEUQUENS, BASSOE et NUZUM.

Dans un cas de THOMAS, le malade présentait des troubles de la déglutition, des symptômes vésicaux, des contracturés au niveau des genoux et des hanches, liées à des tumeurs intéressant les racines antérieures. Il y avait, d'autre part, des phénomènes douloureux ayant atteint d'abord les membres inférieurs, puis les supérieurs qui traduisaient l'atteinte des racines postérieures.

FRAENKEL et RAMSAY HUNT, chez une femme atteinte de neurofibromatose, ont trouvé des nodules sur les nerfs cervicaux et lombaires et une myélite par compression due à une tumeur fibromateuse intra-vertébrale (autopsie).

HENNEBERG a observé, chez un malade indemne par ailleurs de syphilis, des crises gastriques qu'il attribue à des tumeurs siégeant sur les nerfs vague ou sympathique.

b) *Nodules des ganglions spinaux.* — Cas de : MOSSÉ et

CAVALIÉ, ZINNO, STRUBE, SIMON et HOCHÉ, HERXHEIMER et ROTH.

A noter la prédilection pour les racines et nerfs de la queue de cheval (fig. 6). Cas de KNOBLAUCH, HOUEL, KUPFERBETG, HELLER, LEBOURCQ, GENERSICH (cas 1), CZERNY, SOYKA (3 cas), LÉPINE, SORGO, ROUX, GAUDUCHEAU, CESTAN, V. BUNGNER.

VII. — SYMPTOMES GÉNÉRAUX

1^o On peut observer des *troubles généraux divers* correspondant aux différents appareils : digestif, respiratoire, circulatoire (asthme, angine de poitrine, tachycardie), mais ils gardent ordinairement un caractère trop imprécis pour pouvoir être rattachés à la neurofibromatose elle-même. Par exemple, comme le note SAMAJA, si la présence de nodules au niveau du sympathique est incontestable dans certains cas (autopsie), on ne saurait, d'autre part, l'affirmer d'après les seuls symptômes cliniques auxquels elle est habituellement associée.

2^o Les *troubles trophiques* soulèvent également des problèmes difficiles. C'est par exemple le cas pour les lésions osseuses concomitantes. Celles de type nettement congénital s'expliquent assez facilement mais les lésions acquises ou secondaires peuvent être rapportées à des facteurs divers (traumatisme, intoxication), intéressant les nerfs eux-mêmes, le derme, les os.

3^o Les *troubles psychiques* sont très fréquents et presque constants. La plupart des malades montrent une déficience plus ou moins marquée dans les domaines intellectuel et affectif (mémoire restreinte, fréquence des illettrés, des vagabonds, etc.) Certains présentent des symptômes associés d'ordre dégénératif (frigidité, impuissance, etc.). Sur 243 personnes atteintes, PREISER et DAVENPORT trouvent 19 faibles d'esprit, ce qui fait 7,8 %.

Il faut noter, toutefois, que le crétinisme et la folie restent plutôt rares. Au point de vue médico-légal, la responsabilité peut souvent être considérée comme atténuée.

On a décrit, aux stades avancés, un état de cachexie que la

plupart des auteurs rattachent à des facteurs secondaires, lésions pulmonaires, rénales, etc.

L'examen du *liquide céphalo-rachidien* a été fait par LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN. Ils ont trouvé une légère lymphocytose qu'ils rattachent à la présence de tumeurs dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Sang. — Pas mentionné dans les travaux anciens. VIGNOLO-LUTATI en note l'aspect normal. WITTEMANN, dans 5 cas, signale une augmentation relative des mononucléaires : 29, 32, 34, 40, 52 %. Une éosinophilie de 11 % avec stigmates de syphilis héréditaire a été signalée par ACUNA et BAZAN. DOTTI n'a pas vu d'éosinophilie dans 14 cas où elle a été recherchée. GAILLIARD, sur 11 malades, en trouve 8 avec un excès de leucocytes éosinophiles (de 2 à 15 %), 1 avec des proportions normales, 2 avec un taux inférieur à la normale. Un homme atteint de neurofibromatose avait 5 % de leucocytes éosinophiles ; parmi ses 5 fils, 2 avec taches pigmentaires montraient 4,5 et 4,8 % d'éosinophiles ; les trois autres restés indemnes avaient un taux supérieur : 8, 7,2, 6,9. Par contre, l'éosinophilie faisait défaut dans le sang d'un enfant né d'une mère atteinte de lésions typiques et GAILLIARD ne les observe pas davantage dans un nodule cutané étudié par biopsie. Ce dernier auteur est amené aux conclusions suivantes :

L'éosinophilie n'est pas liée à la présence du pigment ou à celle des tumeurs, elle représente un élément fréquent, mais inconstant, du syndrome pouvant se transmettre indépendamment des autres et quelquefois apparaître avant eux.

LIVRE II

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE QUELQUES DONNÉES EMBRYOLOGIQUES ESSENTIELLES SUR LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE. LA CRÊTE NEURALE ET SES DÉRIVÉS (fig. 22 à 27).

Les données récentes de l'embryologie générale et expérimentale qui ont précisé nos connaissances sur la topographie et l'évolution de la crête neurale, ont contribué à éclairer la plupart des questions relatives à la tératologie et aux tumeurs du système nerveux périphérique. Ce furent les études de l'embryologiste anglais BALFOUR qui mirent les premières en évidence le rôle de cette ébauche spéciale bilatérale née de l'ectoderme, au voisinage immédiat et sur les bords latéraux de la plaque neurale proprement dite dont elle est distincte. Certains embryologistes, tels que BEARD, lui avaient rattaché à tort les nerfs olfactifs — elle est bien distincte également des placodes ou épaissements ectodermiques segmentaires. Ces derniers engendrent, en avant, l'épithélium olfactif, la vésicule auditive et contribuent d'autre part, en arrière, à la constitution des ganglions annexés aux nerfs craniens. En fait, chez les mammifères, ce dernier contingent est minime et peut-être nul (en particulier d'après les études de CELESTINO DA COSTA (1923) et ADELMANN (1924).

Le terme de crête neurale doit être préféré à celui de crête ganglionnaire parce que les éléments issus de cette ébauche sont en réalité plus divers.



Fig. 22. — Schéma communiqué par Payron, montrant l'origine de la crête ganglionnaire et les diverses ébauches qui en sont issues. *cn*, crête neurale issue de l'ectoderme immédiatement en dehors de la plaque neurale (non désignée ici) dont elle est séparée par un petit sillon. A sa droite, la plaque neurale, vue en coupe verticale transversale, se continue en haut et à droite avec les plexus choroïdes (*p. c.*). Plus à droite, dans le mésenchyme périaurale, sont désignés en *v* des vestiges ou inclusions anormales de neuro-ectoderme, qui sont vraisemblablement l'origine des cholestéatomes. En bas et à droite on a figuré la vésicule oculaire secondaire, avec le cristallin et l'assise choroïdienne (*ch*), en noir, qui continue la méninge molle périaurale. Sur le côté gauche de la plaque neurale a été figuré en *P* une placode épidermique provenant de la partie profonde de la crête neurale, correspondant par exemple à la placode auditive. En *g* futur ganglion rachidien provenant de la partie profonde de la crête neurale, sur toute la périphérie de l'ébauche ganglionnaire : et en pointillé, zone de mésenchyme avec mésotoderme dont sont issues l'arachnoïde, et la pie-mère, celle-ci condensée en lamelles à la périphérie de la plaque.

Au-dessous du ganglion on a figuré les nerfs périphériques constitués par la fusion d'une racine ventrale (*r v*) et d'une racine dorsale, issue du ganglion. Les noyaux des cellules de Schwann sont figurés en *c s* : des nerfs partent des rameaux secondaires, les uns moteurs, en connexion avec la musculature striée, myotomes (*my*), les autres sensitifs, dont on a figuré les connexions avec les corpuscules cutanés sensoriels (*c*) de la peau, et les mélanoblastes voisins de l'assise génératrice. En bas et au milieu est figuré le sympathique avec une masse ganglionnaire, des rameaux moteurs, *m*, des rameaux sensitifs (muqueuses) et plus à droite la surrénale *S* avec ses deux zones corticale et médullaire, cette dernière (paraganglion) issue du sympathique (*Ce* schéma d'anatomie générale doit naturellement être complété et précisé par les vues réelles de la crête neurale données dans les figures suivantes).

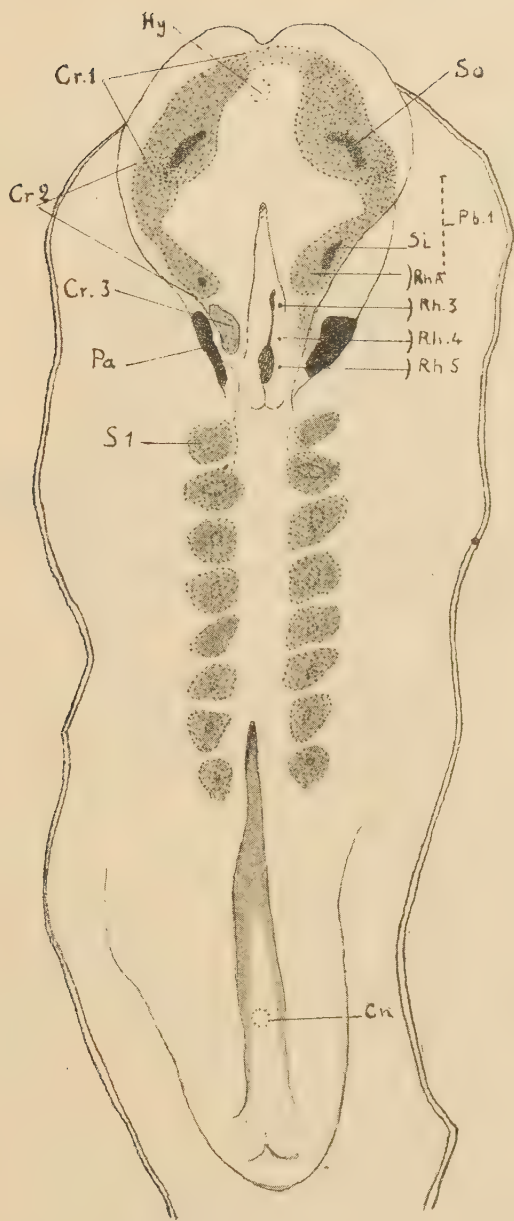


Fig. 23. — D'après BARTELMEZ et EVANS. Vue schématique de la partie dorsale d'un embryon humain de 8 somites (modèle après reconstruction). Au milieu ; de chaque côté de la ligne médiane les somites, dont un seul manque. En arrière, ouverture du canal neurentérique (*cn*).

En avant, relief de la partie antérieure du plancher du névraxe dont la voute n'est pas encore close. *hy* désigne l'emplacement de l'hypophyse, *so* le sillon correspondant à l'évagination de la vésicule optique. Les trois segments de la crête neurale décrite dans le texte sont désignés ici en *er 1*, *er 2*, *er 3* ; la placode auditive *Pa* est figurée en noir ; Les divisions métamériques du cerveau (rhombomères) sont désignées par des tirets correspondant d'arrière en avant à *Rh 5*, *Rh 4*, *Rh 3*, *Rh 2*, *Rh 1* —la première poche branchiale est figurée approximativement en *Pb1*.

Leur polymorphisme évolutif n'avait pas été soupçonné dans les premières études embryologiques consacrées à la question. Il fut mis en évidence par les études de PLATT (1893-96), celles

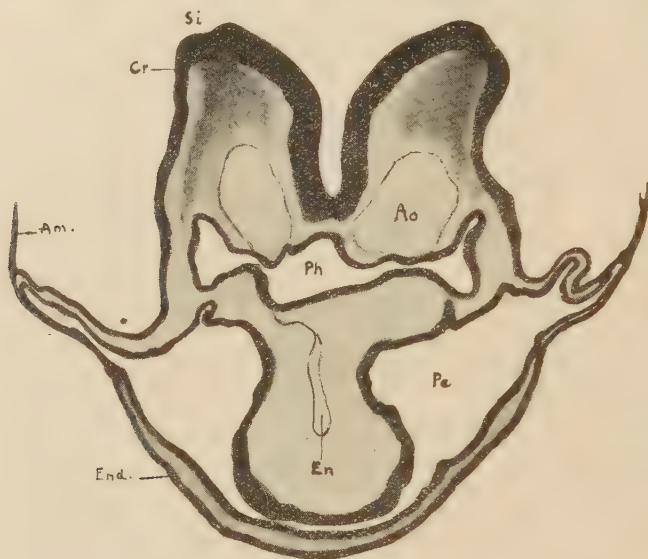


Fig. 24. — Section frontale légèrement oblique et schématique de l'embryon de la figure précédente. Elle intéresse la gouttière neurale encore ouverte, le pharynx dont la première poche branchiale est visible de chaque côté et l'ébauche cardiaque (au milieu et en bas) qui fait saillie dans le coelome ; la crête neurale née en haut à la jonction de la plaque neurale et de l'ectoderme proprement dit, se présente comme un mur vertical qui s'épaissit et se désagrège vers sa base, en connexion avec l'aorte primitive située à son côté interne et la première poche, ventralement.
Si : sillon superficiel séparant la plaque neurale de la crête.

de LANDACRE (1921) et de STONE (ces dernières en partie expérimentales).

Parmi les principaux faits qu'elles ont établis, il faut souligner : 1) la genèse, aux dépens de la crête, d'un mésenchyme ou més ectoderme, destiné à contribuer à la formation des cartilages branchiaux chez les Amphibiens ; 2) la démonstration expérimentale de l'origine des méninges aux dépens de la crête (voir plus loin livre III). Chez l'homme, la topographie et l'évolution de la crête ont fait l'objet des importantes études de STREETER (1905) puis de BARTHELMEZ et EVANS (1926), cette dernière particulièrement complète et admirablement illustrée. Ainsi qu'on peut le voir sur les figures 24 et 25 reproduites

d'après ces derniers auteurs, la crête apparaît, sur des coupes transversales, comme une sorte de lame née de l'ectoderme, à son point de contact avec la plaque neurale proprement dite,



Fig. 25. — Vue au plus fort grossissement de la partie gauche du schéma précédent.

Sur le matériel humain il est difficile de distinguer les futurs éléments ganglionnaires, les cellules de Schwann et le mésenchyme proprement dit.

et bien avant que cette dernière se transforme en tube neural. La crête s'éparpille vers la région ventrale pour disparaître au niveau des arcs branchiaux.

Ces auteurs distinguent, en partant de l'extrémité antérieure (neuropore), quatre segments primordiaux à la crête neurale :

a) segment optique ou prosencéphalique, dont la topographie, du moins chez l'homme, n'est pas nettement précisée
b) segment du trijumeau, pour lequel la participation de l'ectoderme (placodes) à la formation du ganglion de Gasser, reste discutée ; c) segment acoustico-facial, déjà isolé et reconnaissable à un stade précoce (4 somites). Ici, la participation de l'ectoderme placodique épibranchial (arc hyoïdien) à la formation des ganglions du facial (géniculé) et de l'acoustique, est plus probable. HILL admet de même que les parois de la vésicule auditive contribuent à la genèse des ébauches ganglionnaires de l'acoustique. d) Série de segments qui, sur les schémas des auteurs américains, constituent une formation continue (cr⁴) et qui comprennent : 1° le segment post-auditif proprement dit (9^e et 10^e paires) pour lequel la contribution des placodes au développement des ganglions reste discutée chez l'homme.

2° Le segment spino-occipital.

3° Le segment médullaire proprement dit. Ici la contribution des placodes aux ébauches ganglionnaires reste peu probable, du moins chez l'homme.

En résumé, la crête n'est pas continue mais offre d'avant, en arrière, en partant du neuropore antérieur, une série de segments relativement distincts. Chacun d'eux présente des rapports topographiques et parfois génétiques différents avec les placodes correspondantes. Cette segmentation (bien différente d'ailleurs de celle des neuromères primordiaux) rend compte des cas individuels ou familiaux de neurofibromatose strictement localisée à certaines régions (segment du trijumeau, de l'acoustique et du facial, région lombo-sacrée, etc.). On s'explique, de la même façon, l'association, parfois observée dans ces cas régionaux, de lésions distinctes intéressant simultanément la peau, les nerfs et le système nerveux central.

La crête ganglionnaire représente ainsi une ébauche primordiale dont la différenciation engendre secondairement une série de tissus ou organes distincts. Si temporaire que soit son existence, elle constitue le substratum de la variation germinale ou mutation que traduit précisément la neurofibromatose dans ses localisations diverses. Ces variétés et surtout les lésions associées du système nerveux central restent inexplicables si

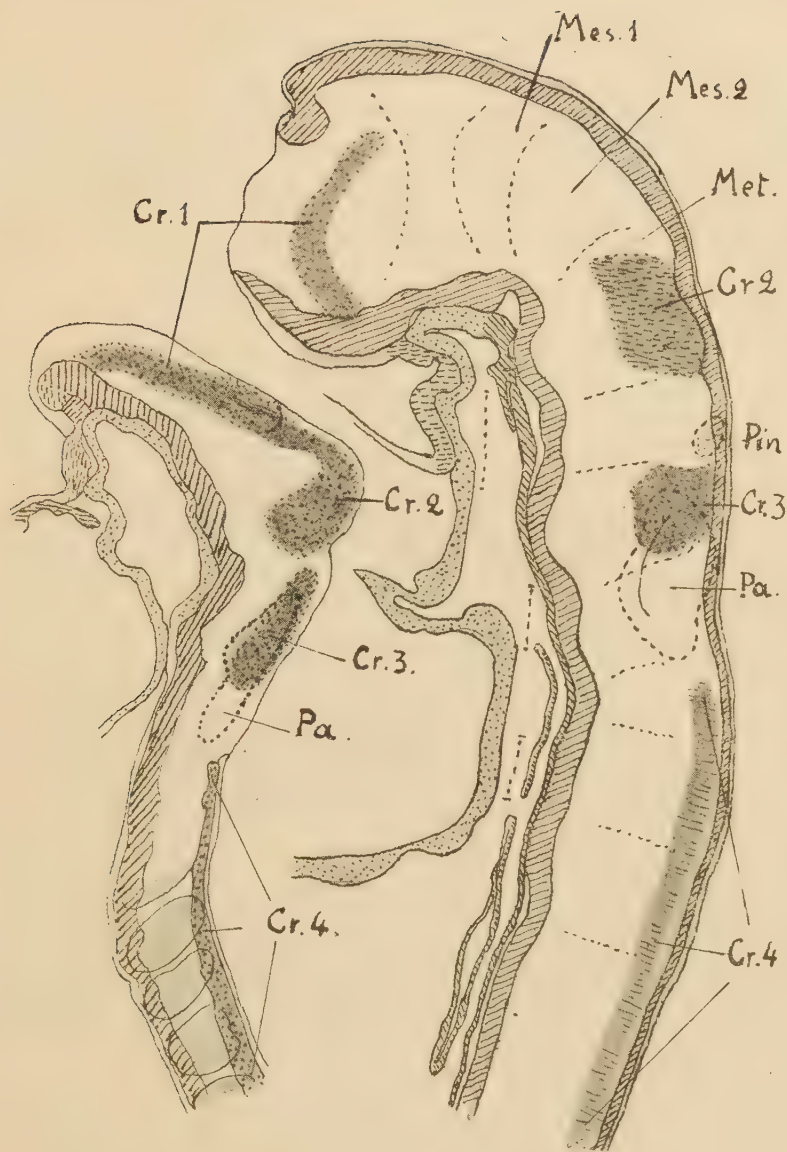


Fig. 26. — Juxtaposition des sections sagittales médianes de la partie antérieure du névraxe, de l'intestin et de la crête neurale à deux stades successifs, chez l'embryon humain. Sur le côté gauche, embryon avec 8 somites dont la vue dorsale a déjà été donnée dans la figure 24 et la section frontale dans la figure 25. On y reconnaît les trois segments antérieurs de la crête : *cr1*, *cr2*, *cr3*, ce dernier est en rapport avec la placode auditive, *pa*, *cr4* désigne la partie supérieure non segmentée de la crête qui correspond à la moelle et se trouve en rapport avec les somites (vésicules métamériques en gris).

A droite embryon humain de 16 somites. La séparation de la paroi intestinale à gauche et de la chorde à droite, n'est pas encore complète. Les lignes tracées en pointillé sur la paroi neurale correspondent aux divisions fondamentales des vésicules cérébrales. On a seulement désigné ici le mésencéphale *mes1 mes2* et le métencéphale *met*. Entre *cr1* et *cr2* est représentée une ébauche placodique de nature indéterminée *Pin*.

l'on ne fait pas intervenir une malformation de la crête ganglionnaire. De même les lésions associées et parfois prépondérantes du système nerveux central s'expliquent facilement par les liens de voisinage et certaines homologues entre la plaque

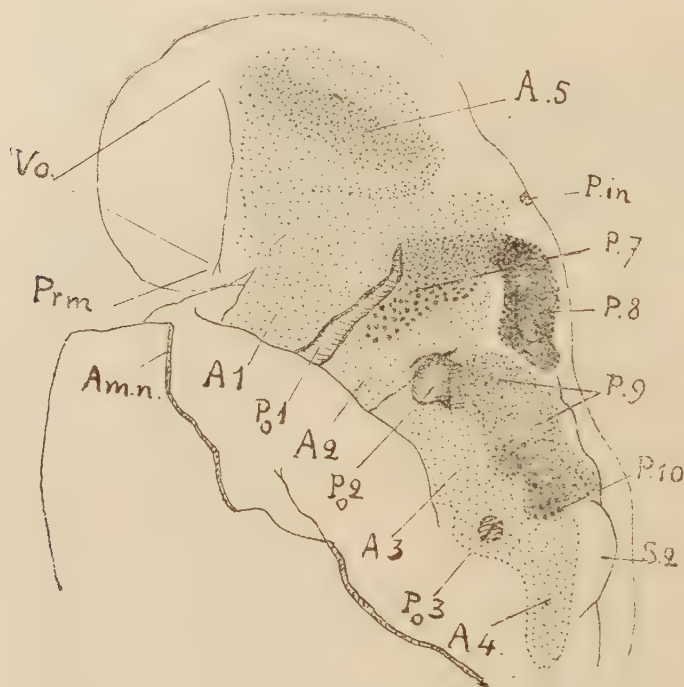


Fig. 27. — Vue latérale schématique (modèle) de l'embryon à 16 somites dont la section sagittale a été donnée dans la figure 26. Vo désigne la zone de l'encéphale correspondant à la vésicule optique et au segment antérieur *cr1* de la crête, A5, la partie de l'épiderme correspondant à *cr2* (zone du trijumeau) ; *pin*, la placode indéterminée ; P7 (zone pointillée) la placode faciale ; P8 (points plus foncés) la placode auditive ; P9 et P10, les placodes correspondant aux 9^e et 10^e paires ; S2, le second somite. En bas et à gauche *prm* désigne l'ébauche du maxillaire supérieur (processu maxillaire) *Amn* la paroi amniotique sectionnée. Le territoire ectodermique des arcs branchiaux est désigné par A1, A2, A3, A4 et les poches branchiales correspondantes par Po1, Po2, Po3,

médullaire, futur tube neural, et l'ectoderme épaissi de la crête ganglionnaire. Il ne s'agit d'ailleurs que de liens éloignés de parenté, les embryologistes, par exemple, n'admettant nullement l'hypothèse de l'origine neuro-épithéliale des méninges envisagée par certains auteurs (OBERLING).

L'étude de la crête neurale est liée à une série de problèmes difficiles que nous ne pouvons envisager ici, mais dont certains ont un intérêt évident pour l'étude des malformations, par exemple : a) celle des métamères ou neuromères. L'étude récente de STREETER (*Journ. of Comparative neurology*, 15 juin 1933) conteste, comme celles antérieures — de KINGSBURY et d'ADELMANN — la réalité d'une neuro-

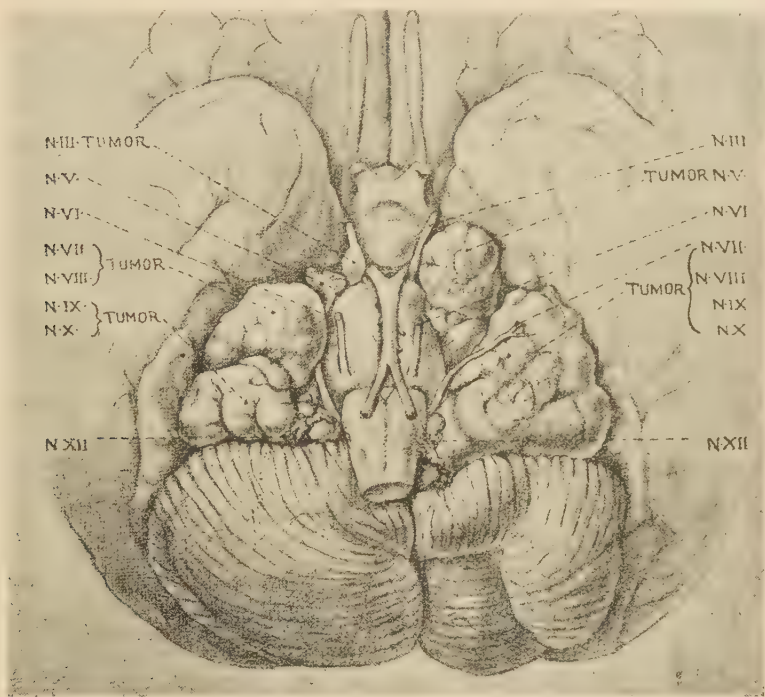


Fig. 28. — Empruntée à Bergrunn. Tumeurs multiples des nerfs crâniens (désignées des deux côtés) chez un enfant de 11 ans atteint d'une neurofibromatose généralisée héréditaire. La plupart des nerfs présentent une tumeur, soit d'un côté soit de l'autre. (*Arch. f. kinderheilkunde*, 1897).

mérie primitive. Selon STREETER, la neuromérie ne s'observerait qu'au niveau de la moelle : elle serait d'ailleurs relative et secondaire à celle des somites correspondants. Dans la future région du cou (arcs branchiaux) il y aurait une pseudo-neuromérie correspondant au développement prépondérant des noyaux d'origine des branches viscérales, des nerfs crâniens. De même la subdivision du cerveau en vésicules primitives serait purement schématique et en réalité inexacte.

Les rapports initiaux de la crête et de la plaque restent discutés.

LANDACRE, chez les Urodèles, pense que la crête est incorporée à la plaque et ne s'en dégage que secondairement par migration ventrale.

WILSON et HILL, chez les Marsupiaux, distinguent deux segments, l'un médullaire, l'autre paramédullaire, ce dernier étant la source du més ectoderme, qui entre dans la constitution des arcs viscéraux. Selon BARTHELMEZ et EVANS, chez l'homme, dans le segment acoustico facial, l'ébauche de la crête se sépare par clivage des bords latéraux de la plaque. Dans les autres segments ils envisageraient une transformation de la partie latérale de la plaque elle-même, conformément à la description de HILL et WILSON chez l'Ornithorynque).

Les études sur l'ablation expérimentale de la crête (HARRISON chez les Amphibiens) ont montré qu'elle détermine l'aplasie des cellules de SCHWANN (les cylindraxes des nerfs moteurs restant nus) ainsi que celle des méninges molles (voir plus loin). Lorsque l'ablation porte sur le segment céphalique, on observe, outre l'aplasie des ganglions et des cellules de SCHWANN des nerfs craniens, celle de la vésicule auditive, de la vésicule oculaire, en particulier de la couche pigmentée de la rétine, du cristallin etc., et d'autre part celle des arcs viscéraux. HARRISON élimine nettement toute évolution neuroblastique des cellules de SCHWANN.

CHAPITRE II

HISTO-PATHOLOGIE

I. — Données générales sur l'histogénèse des tumeurs du système nerveux périphérique (fig. 28 bis à 33)

Les nerfs sont constitués par des cylindres-axes ou neurites entourés chacun d'une gaine protectrice spéciale, les cellules ou le syncytium de SCHWANN, comprenant deux parties : *a*, un endoplasme avec noyaux volumineux et mitochondries ; *b*, un exoplasme anhiste rebelle aux colorants. Ces éléments annexiels ou trophiques jouent un rôle capital dans l'organogénie, l'histophysiologie, la régénération et les tumeurs. Celles-ci, contrairement à ce qu'on avait cru longtemps, à la suite de VON RECKLINGHAUSEN, ne proviennent pas de cellules conjonctives interstitielles ; d'autre part, les neurites sont susceptibles d'accroissement, mais non de division. Les tumeurs se développent donc aux dépens de cette lignée cellulaire annexielle issue chez l'embryon d'un blastème dont l'origine, mésenchymateuse selon certains, mais en réalité neuroectodermique, a fait autrefois l'objet de discussions prolongées.

Cette assise schwannienne constitue le milieu trophique et interstitiel dont l'activité régit l'état fonctionnel des neurites et même celui des neurones (qui, dans les ganglions rachidiens et sympathiques, s'y trouvent également plongés dans certains points).

II. — Structure des tumeurs.

Varie suivant : *a*) le degré d'intensité et surtout de différenciation de la prolifération schwannienne ; *b*) la disparition plus ou moins accentuée des neurites et de leurs gaines.

TYPE 1. — *Névrome proprement dit ou simple.* — Les névromes de régénération et les petites tumeurs de la neurofibromatose. Au début, leur tissu est œdémateux et transparent, formé d'une trame d'éléments fusiformes ou rameux dans laquelle on

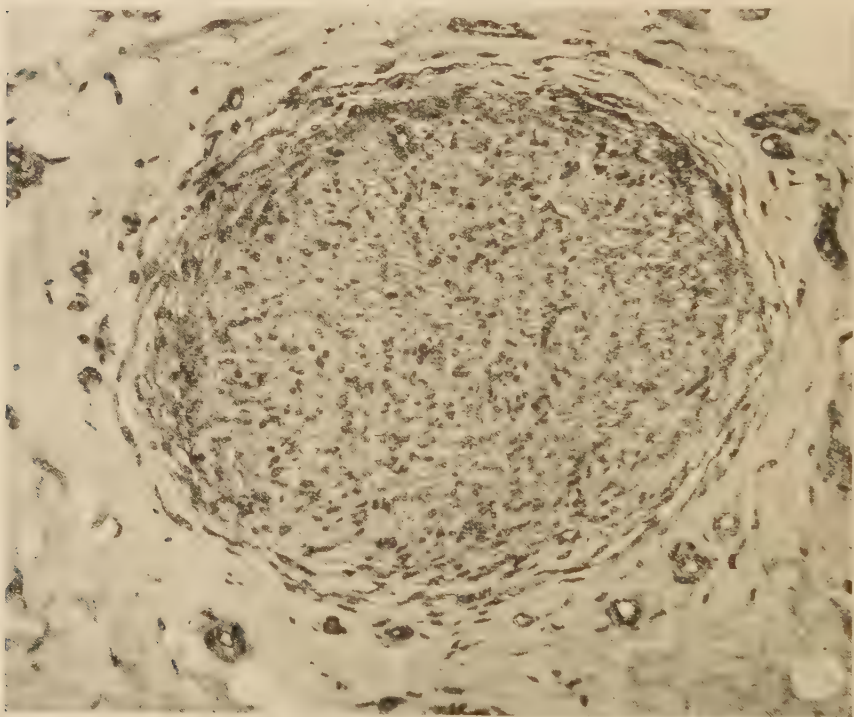


Fig. 28 bis. — Empruntée à DISS et LEVY-COBLENTZ. Montre dans un nodule de neurofibromatose la prolifération des noyaux schwanniens.

retrouve des neurites ordinairement grêles à gaine myélinique incomplète, discontinue ou absente, disposés en faisceaux ou en tourbillons. La variété amyélinique est assez fréquente sur le sympathique.

TYPE 2. — *Gliome périphérique pur.* — Terminologie variable (schwannome, neurinome, névrome aneuritique de MASSON). Prolifération plus accentuée, aspect cellulaire dense, apparence fibrosarcomateuse mais avec les caractères distinctifs suivants plus ou moins nets et associés suivant les cas :



Fig. 29. — En haut, côté gauche d'après MÉNÉTRIER et PEYRON), dispositions générales d'un gliome périphérique (névrome malin du sciatique), éléments néoplasiques allongés et fusiformes provenant de la prolifération des cellules de la gaine de Schwann, les cylindraxes ne sont pas visibles en raison de la technique employée (BOUIN, trichrome de Masson). Sur le côté droit, deux autres points de la même tumeur montrent l'élargissement des mailles et des vacuoles, du syncytium schwannien conduisant à des apparences myxoïdes.

En bas, reproduction en noir d'une figure en couleurs donnée par MASSON et montrant la genèse directe de cloisons de substance collagène aux dépens du syncytium schwannien, sans qu'on puisse faire intervenir le rôle des cellules conjonctives de l'endonèvre. On a figuré à part trois petits cylindres schwanniens dans lesquels les cloisons cytoplasmiques (en rouge) passaient progressivement au collagène (en vert).

a) *tourbillons d'éléments allongés*. — Incurvés, anastomosés et stratifiés de façons diverses, tranchant par leur masse sombre sur le fond clair du tissu voisin.

b) *nodules polycycliques* constitués d'éléments très allongés étroitement juxtaposés. Ceux-ci se divisent, non par étirement suivi de cinèse, mais par fissuration longitudinale, d'où l'aspect palissadique, spécial, les noyaux restant rangés sur la même ligne ou sur deux lignes parallèles. Le cytoplasme est homogène, acidophile, le noyau allongé. Noter l'absence complète de mitoses atypiques et de noyaux monstrueux.

c) *dégénérescence séreuse ou muciforme*. — Elle se traduit par un œdème intra, puis intercellulaire conduisant d'abord à l'apparition d'éléments globulaires ou spongieux, puis à une fonte avec cavités pseudo-kystiques confluentes. Dans certains organes creux, comme l'estomac, l'ouverture de ces kystes à travers la muqueuse ulcérée entraîne des accidents graves (infection; ulcères à bords épais, etc.).

d) *aspect de cylindrome*. — Autour des éléments néoplasiques raréfiés et comme effilochés, se constituent des gaines amorphes et homogènes, de nature pré, pene puis réellement collagène. D'abord sous forme de liserés à contours festonnés, elles confluent secondairement, en particulier au centre des nodules palissadiques où l'atrophie cellulaire est plus rapide.

TYPE 3. — *Gliome périphérique malin (neurosarcome)*. — Il s'observe tantôt isolément, tantôt comme transformation secondaire d'un nodule de neurofibromatose. Il récidive et donne des métastases, de préférence le long des nerfs, au voisinage du névraxe, rarement dans les viscères. Macroscopiquement, aspect bosselé, surface de section jaunâtre, parfois transparente, parfois kystique et hémorragique. Capsule souvent rompue ou infiltrée. Histologiquement, apparence variable, tantôt d'un sarcome fusiforme ou polymorphe (comme les gliomes malins) tantôt alvéolaires avec cellules vésiculaires.

Exceptionnellement, des cellules ganglionnaires plus ou moins différenciées compliquent la structure qui devient alors celle d'un ganglioneurome. Pour expliquer cette variété anor-

male, notée en particulier dans certains cas de neurofibromatose, on a formé plusieurs hypothèses :

a) celle de la cellule segmentaire, développée en France par DURANTE et aujourd'hui abandonnée.

b) il paraît plus simple d'admettre que des éléments schwan-



Fig. 30. — Empruntée à MASSON (*A. J. of Path.* 1933). Montre à gauche, après dissociation la configuration des faisceaux constituant les cylindres de la prolifération schwannienne dans un gliome périphérique du voile du palais. A droite constitution des bandes nucléaires palissadiques par clivage amitotique. Au milieu aspect meissnérien des dispositions ainsi réalisées.

Maladie de Recklinghausen. Prolifération des noyaux schwanniens dans un nerf périphérique.

niens peuvent ébaucher une différenciation nerveuse. Ce processus est admis par quelques auteurs dans l'évolution de certains neurogliomes centraux (glande pinéale) qui passeraient ainsi au ganglioneurome.

A noter, dans un ordre de faits voisins, la génèse éventuelle de neurites aux dépens de la prolifération schwannienne qui

est soutenue, par certains auteurs, dans des cas de ganglioneuromes malins du sympathique.

III. — Formes anatomo-cliniques

I. — Au niveau des troncs nerveux périphériques, on distingue comme formes anatomiques :

a) les névromes plexiformes ;

b) les kystes des nerfs ;

Comme variété histologique, d'ailleurs exceptionnelle, la forme de passage au ganglioneurome.

Comme formes régionales, citons les névromes latéro-pharyngiens, en particulier ceux du pneumo-gastrique et ceux de la queue-de-cheval.

Comme formes étiologiques, le neuro-nævus de Masson issu des segments juxta ou intra-épidermiques de la glie périphérique (corpuscules tactiles et cellules de Langerhans, ces dernières représentant, selon Masson, le segment terminal de la glie périphérique).

II. — Dans le système nerveux viscéral, on observe des localisations isolées pouvant représenter les variétés frustes de neurofibromatose. Ici, les cellules de Schwann en voie d'hyperplasie ou de transformation néoplasique montrent parfois des connexions avec les fibres musculaires lisses, d'où l'hypothèse de Masson rapportant les tumeurs à un appareil neuromusculaire, d'origine mésoblastique locale. Il s'agirait d'une néoformation mixte, à faciès de myome ou de schwannome prédominant, suivant les cas ou même suivant les points d'une même tumeur. Certains auteurs font des réserves sur cette interprétation pour lesquelles on peut se reporter aux *thèses* de Feuz (Lausanne, 1928) et de Moulin (Lyon, 1925). Cette conception peut être appliquée à l'étude de certaines tumeurs de l'estomac, du duodénum, de l'utérus, du ligament rond.

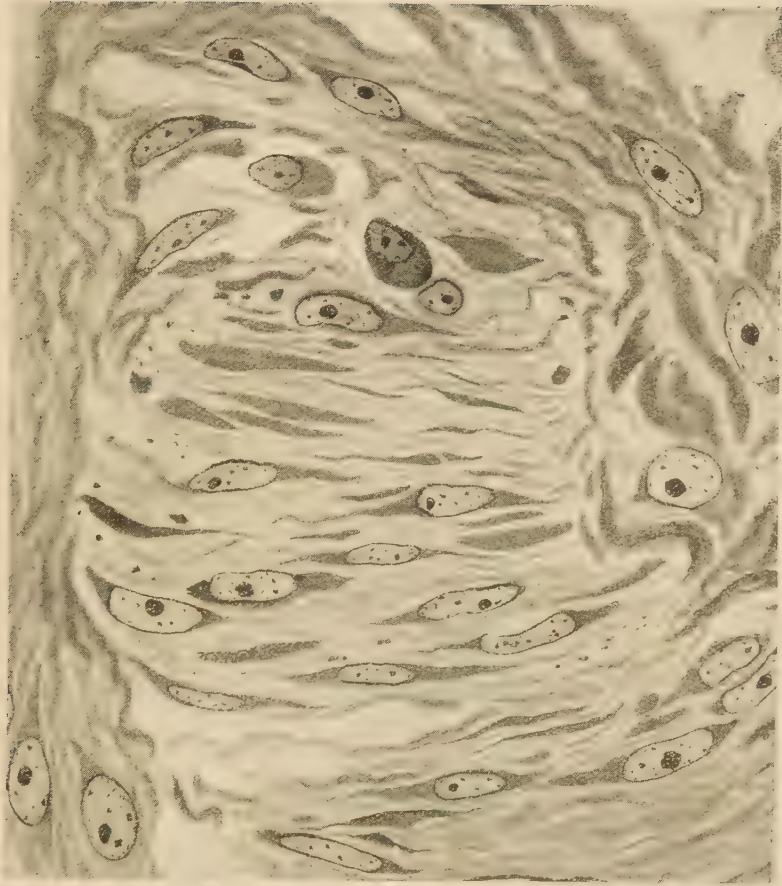


Fig. 31. — Empruntée à MONTPELLIER (*Bull. Ass Cancer*) Neurinome de la région inguinale chez une chienne. Vue au fort grossissement d'une formation rappelant celles observées dans les neuro-nævi. Éléments cellulaires étroitement juxtaposés et stratifiés noyés dans une substance unitive. Dans cette dernière s'individualisent de très fines fibrilles de nature pré, péné, puis nettement collagène. Par sa topographie complexe rappelle un corpuscule de Wagner-Meissner irrégulièrement déformé. Il est circonscrit par des fibrilles conjonctives plus épaisses issues des travées du stroma proprement dit (cas du laboratoire PEYRON).

IV. — Question discutée du dualisme histo-pathologique. Distinction du nevrome solitaire et de la neuro-fibromatose

1^o Tumeurs des nerfs périphériques pouvant s'observer à l'état isolé.

La terminologie est ici des plus riches, ce type étant désigné sous les noms les plus divers : névrome solitaire, neurinome, gliome périphérique, schwannome, fibrome des nerfs, gliofibro-sarcome, tum. de l'acoustique, de l'angle ponto-cérébelleux, etc. On a reconnu depuis longtemps la présence de fibrilles allongées, de calibre uniforme, groupées en faisceaux parallèles. VEROCAY (1910), tout en soulignant avec raison l'origine schwannienne de la néoformation, pensait à tort qu'il s'agissait de fibromes nerveux, d'où le terme donné par lui de neurinome. Il attribuait leur genèse aux cellules de SCHWANN. MASSON a définitivement établi, dès 1923, qu'il ne s'agissait pas de fibres nerveuses et il donne à ce schwannome ou gliome périphérique le nom de névrome aneurotique. Rappelons que VIRCHOW, dans sa classification, établissait une distinction nette entre les névromes vrais (à cellules nerveuses) et les faux névromes qui correspondaient à nos schwannomes actuels. THOMSON, dans son travail bien connu, distinguait ces pseudo-névromes en solitaires et multiples. Les premiers (correspondant aux schwannomes) provenaient, selon lui, des éléments conjonctifs des nerfs (endo et périnèvre), les seconds correspondent à la neurofibromatose et étaient issus de la prolifération exclusive ou associée des cellules de SCHWANN dont la prolifération fut assez vite reconnue. Par contre, aujourd'hui encore, le premier type est considéré comme d'origine purement conjonctive par certains auteurs (MALLORY, PENFIELD) qui le décrivent sous le nom de fibroblastome périneural. En particulier, MALLORY (1920) a soutenu que l'élément générateur qui élabore de la fibrogliie, des fibrilles de nature collagène ou élastique ne peut être distingué des fibroblastes. Une étude récente de RHODS et VAN WAGENEN (1928) faite dans les laboratoires de CUSHING et MALLORY apporte dans la discussion des données

intéressantes d'ordre technique. Ces auteurs font des réserves sur les conclusions de LHERMITTE et GUCCIONI, considérant

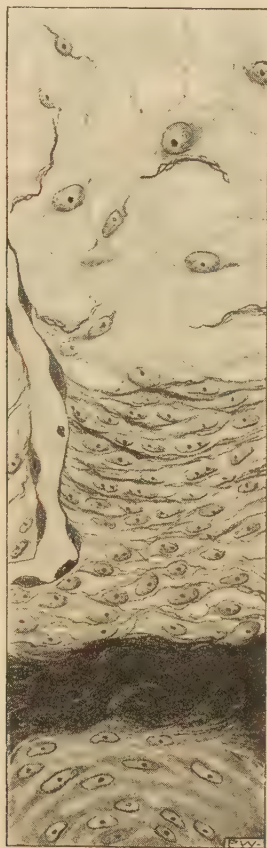


Fig. 32. — Même cas. Figure schématisée juxtaposant les divers types de structure observés dans la tumeur. De bas en haut on trouve un segment d'une formation concentrique avec son architecture épithéliale purement cellulaire, Une travée épaissie de fibrilles conjonctives, à cytoplasme raréfié, une zone sarcomatiforme d'architecture feuilletée à exoplasme fibrillaire. En haut, zone d'apparence mucoïde ou chordoïde, vacuoles élargies ou confluentes, fibrilles rares, apparence imparfaite de physaliphore chordal sur la droite.

comme névrogliques les fibrilles de ces tumeurs qui s'imprègnent par le bleu Victoria. Selon eux, ce colorant, contrairement à l'opinion de LHERMITTE, ne colore pas seulement la névrogli,

mais encore la fibroglie et même la fibrine. Ces longues fibres parallèles, de calibre identique, correspondent simplement au réseau de collagène ou de réticuline que montrent les cellules conjonctives du périnèvre. En fait, il est difficile dans cette conception d'expliquer la topographie spéciale en palissade des noyaux, qui est presque particulière aux schwannomes, car, si l'on met à part quelques gliomes, elle ne s'observe jamais dans les tumeurs conjonctives proprement dites. La multiplication est ici exclusivement amitotique. Les longues fibrilles, à trajet parallèle, séparant les noyaux palissadiques et les entourant, prennent après les différentes méthodes de coloration ou d'imprégnation à l'argent le même aspect que celles du tissu conjonctif proprement dit (méthodes de LAIDLAW, de RIO HORTEGA — au carbonate d'argent —, de FOOT, de PERDREAU, etc.).

Elles ne doivent pas être confondues avec les tonofibrilles de la fibroglie qui s'imprègnent à l'hématoxyline phosphotungstique de MALLORY. PENFIELD note qu'elles ne sont sûrement pas de nature névroglique, mais il n'ose pas encore accepter intégralement la doctrine de MASSON sur leur origine schwannienne directe, également établie par NAGEOTTE dans les simples régénérations.

Ces tumeurs, ordinairement bénignes, ou de malignité atténuée (récidive, mais pas de métastases) ont comme localisation la plus fréquente l'acoustique où elles se développent ordinairement sur le segment périphérique de ce nerf. Au niveau de la moelle elles siègent sur la racine postérieure plus souvent que sur la racine antérieure. Elles restent très rares sur les nerfs craniens autres que l'acoustique.

Caractères macroscopiques. — Tumeurs ordinairement encapsulées, parfois kystiques n'atteignant pas un gros volume, en raison surtout de la résistance des plans voisins. Coloration brune ou jaunâtre cette dernière surtout marquée pour les tumeurs de l'acoustique. On retrouvera rarement une couleur aussi rouge que celle des tumeurs méningées. Foyers dégénératifs fréquents et multiples, malgré la vascularisation assez marquée.

2^o *Les tumeurs de la neurofibromatose.* — Elles se distinguent des précédentes par les caractères suivants : localisations multiples, prédilection pour le segment périphérique des nerfs plutôt que pour les racines, caractère héréditaire et bénignité habituelle. (Après l'intervention chirurgicale sur une région



Fig. 33. — Empruntée à KNAUSS, ganglioneurome, a) nodules sous-cutanés multiples dans un cas de neurofibromatose chez un enfant de 8 ans ;
a) cellules nerveuses ; b) tubes amyéliniques c) leurs noyaux isolés ; d) tubes myéliniques.

donnée, l'apparition d'une nouvelle tumeur n'est pas toujours liée à une récidive ou à une métastase, mais à une poussée d'accroissement déclanchée dans une autre région par un phénomène de compensation, association parfois notée du gigantisme local (extrémité dans la neurofibromatose des membres, intestins dans celle des plexus viscéraux), présence de cylindraxes et de gaines à myéline, disposition réticulée, non parallèle des fibrilles de nature collagène, caractère simplement réactionnel plutôt que néoplasique de la trame schwannienne dans la plupart des cas et des points.

ANTONI, dans sa description de 1920, reconnaît dans cette trame deux types d'architecture, type A et type B ordinairement associés :

a) le type B, réticulé ou apolaire, montre souvent une dégénérescence hyaline qui, lorsqu'elle est très avancée, lui donne l'aspect d'une gelée transparente. Le polymorphisme des noyaux est très marqué et

susceptible de laisser croire à tort à la présence de cellules nerveuses. Lorsque ce type B existe seul, ANTONI donne à la tumeur le nom de fibrome. On le retrouve toujours soit pur, soit associé à A dans la neurofibromatose.

b) Le type A montre des fibrilles allongées, des noyaux palissadiques (décrits plus haut dans le gliome solitaire), et, d'une façon générale, s'observe dans le centre des nodules neurofibromateux, le type B occupant plutôt leur périphérie.

A noter que les fibrilles nerveuses, dont la persistance distingue les nodules de la fibromatose du gliome solitaire, peuvent quelquefois présenter des phénomènes anormaux de bourgeonnement qui ont été mis en évidence par BIELSCHOWSKI. Il faut rappeler à ce propos que ces tumeurs s'accompagnent souvent de phénomènes douloureux dans tout le territoire du nerf correspondant. La suppression des fonctions du nerf est rarement complète en raison de la persistance des fibrilles nerveuses dans le tissu néoplasique.

Dans son article de l'*Am. J. of. Cancer* (1932), MASSON reprend en les précisant les données de NAGEOTTE sur l'architecture du syncytium schwannien. Il distingue soigneusement, dans l'endonèvre, deux systèmes de fibrilles, les unes interstitielles, entourant les éléments conjonctifs, et dont le trajet est parallèle à celui du nerf, elles se colorent en bleu par le trichrome ; les secondes, particulièrement nettes après fixation au Zenker, forment un réseau de réticuline situé à la périphérie des cellules de SCHWANN et à l'intérieur du réseau longitudinal précédent ; ce réseau interne correspond à la membrane basale des épithéliums ou des glandes. MASSON étudie ensuite les diverses modalités de prolifération schwannienne réalisées expérimentalement par NAGEOTTE et il en tire des précisions sur la signification des bandes de BUNGER dans lesquelles les cellules de SCHWANN offrent à la fois un volume accru et une multiplication amitotique, il compare les stades successifs du processus de réparation après des lésions diverses : section, greffe, etc. et souligne que l'œdème interstitiel facilite l'analyse histologique. Il donne une série de figures originales en couleurs ainsi qu'un schéma qui permettent de suivre sa description minutieuse sur les modifications successives du syncytium schwannien. Ce dernier offre un cytoplasme d'abord vitreux et homogène de couleur rose pâle, il apparaît sur les coupes divisé en une série de petits champs polygonaux dont chacun est bordé par une mince lamelle exoplasmique ou membrane de SCHWANN. L'apparence striée des fibrilles correspond aux variations dans la colorabilité du cyto-

plasme et dans l'épaisseur des membranes les fibrilles cessent généralement ou diminuent au voisinage du noyau. Autour de ces fibres, on retrouve la gaine de collagène plus ou moins distendue. Lorsque cette transformation collagène des membranes de SCHWANN est achevée, chaque cellule du syncytium se trouve revêtue d'une gaine épousant complètement sa forme ramifiée, et qui n'est nullement le produit des cellules conjonctives de l'endonèvre, bien que ces dernières l'envahissent secondairement. MASSON distingue l'endonèvre ancien et un néo-endonèvre, le premier s'incorporant à l'endonèvre interstitiel et le second s'élaborant à la surface du syncytium. NAGEOTTE avait établi que le syncytium schwannien construit les nerfs et que les neurites viennent ensuite s'y installer. MASSON complète cette formule en ajoutant que le syncytium schwannien édifie la gaine collagène de l'endonèvre et que les cellules conjonctives de ce dernier s'y installent secondairement.

Dans la seconde partie de son mémoire, MASSON étudie l'histogénèse des neurofibromes et schwannomes ; il souligne que la distinction entre tumeurs isolées et tumeurs multiples n'a pas une grande valeur car il faudrait, pour établir l'existence des premières un contrôle anatomo-pathologique rarement pratiqué ; leur structure est d'ailleurs identique. La capsule des tumeurs provient ordinairement du périnèvre. A propos de la distinction du type A ou fasciculé et du type B ou réticulaire, il note que le premier avait été observé bien avant VERACAY par VON HIPPEL, MAYER, FRANCINI, ANTONI et autres. Les dispositions palissadiques, bien qu'inconstantes, y prennent une grande valeur, le second type est issu probablement de la différenciation du premier, et caractérisé par la dégénérescence hyaline de la substance intercellulaire. La disposition représente une complication des faisceaux et l'architecture réticulée une forme d'involution. Le cas de neurinome qui lui a fourni les dispositions les plus démonstratives siégeait au niveau du palais d'une jeune fille de 17 ans. Il y a minutieusement décrit une série de formes de transition (fig. 30) : cylindre simple, puis allongé et épaissi avec noyaux marginaux et début de cloisons transversales, cylindre d'apparence meisnerienne avec cloisons transversales complètes et stries palissadiques particulièrement nettes, nodules palissadiques com-

plexes, avec plusieurs rangées de noyaux. La description donnée par MASSON sur les systèmes de palissade permet de comprendre toutes les contradictions antérieures au sujet de leur origine. Un système palissadique est constitué par deux rangées de noyaux et une palissade fibrillaire dans leur intervalle. Cette disposition initiale peut secondairement se compliquer à l'extrême; on a alors de volumineux noyaux refoulant le tissu environnant et dans lesquels les faisceaux proprement dits sont atrophiés ou absents; d'une façon générale les nodules palissadiques montrent une croissance plus rapide et plus indépendante.

Ainsi MASSON confirme, au moins en partie, la description ancienne de FRANCINI montrant la transformation successive des vaisseaux en palissade. Mais il écarte comme superficielles les assimilations établies par divers auteurs entre ces dispositions palissadiques du schwannome et les apparences analogues observées dans diverses lésions: oblitération simple de l'appendice (OBERNDORFER), estomac, intestin, léiomyomes divers, fibromes et sarcomes. Pour ces derniers, il remarque que certains des exemples invoqués se rapportent en réalité à des schwannomes méconnus. Mais l'interprétation de MASSON diffère sur des points essentiels de celle de FRANCINI: ce dernier attribuait exclusivement l'aspect palissadique à un processus en quelque sorte accidentel, de clivage longitudinal des noyaux. MASSON estime que les nodules palissadiques proprement dits reproduisent, de façon plus ou moins typique, les dispositions morphologiques des corpuscules tactiles de WAGNER-MEISSNER (comme il l'a montré d'autre part dans certains naevi cutanés). La palissade représente donc un caractère non pas accidentel mais organoïde résultant d'une évolution spéciale des cylindres fasciculés, mais, comme elle est inconstante, MASSON se demande si elle ne serait pas spéciale aux nerfs ayant des fonctions tactiles par opposition aux nerfs moteurs. On pourrait ainsi envisager sinon l'existence de deux variétés de glie périphérique (qui n'est guère vraisemblable du point de vue embryologique), du moins un dualisme réactionnel lié à l'action spéciale des neurites sensitifs et moteurs.

D'autre part, MASSON s'est attaché à préciser la signification de la variété sclérosante du schwannome qui, jusqu'à lui, avait été rapportée à tort à une invasion secondaire par le

stroma conjonctif. Elle résulte, en réalité, de la succession des deux processus distincts, l'un de croissance, l'autre d'involution; celui de croissance peut être lié à la fragmentation des cylindres en faisceaux, celui d'involution est en rapport avec les dégénérescences des éléments cellulaires, les fibrilles de nature collagène qui les entouraient se fusionnant alors secondairement sans que les cellules conjonctives de l'endonèvre entrent en jeu.

Beaucoup plus fréquente est la métamorphose myxoïde correspondant au type B d'ANTONI; lorsqu'elle est très marquée la tumeur devient kystique, les fibrilles et les gaines se gonflent et subissent une transformation muqueuse, les fines fibrilles étant les premières affectées. Au cours de ce processus, dit MASSON, les cellules néoplasiques se séparent sans perdre leurs prolongements anastomotiques. En raison de la disparition de leurs gaines, les cellules de SCHWANN sont dès lors faciles à confondre avec des éléments conjonctifs proprement dits. Simultanément on note une dégénérescence hyaline caractéristique des parois vasculaires qui est souvent très marquée au point d'entraîner leur oblitération complète. Ce processus de dégénérescence myxoïde est lié à des troubles circulatoires car il n'apparaît que tardivement dans les zones bien vascularisées. Lorsqu'il est très avancé on retrouve autour des vaisseaux de nombreux macrophages.

MASSON termine son exposé en apportant quelques précisions au sujet des fibrilles que l'hématoxyline phosphotungstique de MALLORY imprègne en bleu. De nombreux auteurs, en particulier de l'école de MALLORY et PENFIELD, invoquent la présence de cette fibroglie en faveur de l'origine fibroblastique des éléments néoplasiques. MASSON rattache au contraire ces fibrilles aux cellules de Schwann et remarque que leur colorabilité par la méthode de MALLORY n'est nullement la preuve de leur origine conjonctive. Et, d'une façon générale, dans les gliomes périphériques comme dans les gliomes centraux, les seuls éléments d'origine conjonctive primitive sont les vaisseaux. Tout récemment (*Bull. de la Soc. franç. de Dermat.*, juillet 1935), MASSON est revenu sur la question pour apporter de nouvelles précisions.

Il a pu étudier deux cas de neurofibromatose cutanée diffuse

dans lesquels les tumeurs furent prélevées en pleine période de croissance. Par là, dit-il, je me trouvais à l'abri de ces dégénérescences qui, à la longue, peuvent atténuer ou rendre plus difficiles à discerner les caractères du syncytium de Schwann. Sa note, à laquelle on se reportera, indique les 4 méthodes d'argenta-tion utilisées pour mettre en évidence non seulement les neurites mais encore le cytoplasme de cellules terminales. Les méthodes argentiques utilisées exclusivement ne peuvent que conduire à l'erreur et doivent toujours être associées aux diverses méthodes de fixation. Par cet ensemble de méthodes, la trame collagène néoplasique se distingue de celle du derme par une colorabilité moindre, après le V. Gieson, le bleu d'aniline ou le vert lumière, par la présence de fibrilles élastiques et de nombreuses cellules rameuses. Ces dernières sont de deux sortes, les unes sont les cellules conjonctives de l'endoderme à cytoplasme granuleux basophile pourvu de prolongements membran-eux ou filiformes ; les autres constituant le syncytium schwannien ont un cytoplasme également ramifié mais plus pâle ou vitreux. Ce syncytium onduleux et presque inextricable envahit la première avec un cortège de cellules endoneurales. De ce fait, le périnèvre plus épais et plus riche en noyaux semble avoir proliféré, mais, en réalité, il n'est pas à l'origine du tissu tumoral. La substitution consécutive du neurofibrome à la trame dermique est ensuite décrite avec la même précision. La prolifération sur place du syncytium déjà installé entraîne un métamorphisme du derme.

« Grâce à la complicité de cellules d'apparence conjonctive qui sont soit des cellules anciennes du derme adaptées, soit des cellules endoneurales émigrées avec le syncytium de Schwann. De ces deux hypothèses impossible de décider laquelle est la bonne. »

V. — La dégénérescence maligne.

« Les gliomes périphériques ou schwannomes malins, écrit MASSON, sont de véritables cancers qui, abandonnés à eux-mêmes, tendent à se propager électivement le long des nerfs et à semer ceux-ci de nodules métastatiques de plus en plus voisins des centres nerveux. Extirpés,

ils récidivent sur place, souvent à partir du bout central du nerf, le long duquel ils avaient pris naissance. Ils infiltrent les tissus environnants et exceptionnellement donnent des métastases viscérales. Ils montrent, suivant les cas et même dans une tumeur donnée, un polymorphisme accentué lié à plusieurs facteurs : stades divers de la différenciation, multiplicité des lésions dégénératives, abondance variable du néostroma cicatriciel issu du métamorphisme de la substance fondamentale, degré plus ou moins marqué de la prolifération collatérale des éléments conjonctifs de l'endo et du périnèvre (qui reste nulle dans la conception de MASSON). « Histologiquement, écrit ce dernier, ils sont analogues aux gliomes bénins, avec, en plus, une atypie plus ou moins prononcée de leurs éléments cellulaires. Ceux-ci présentent des monstruosité nucléaires plus ou moins marquées. Certains d'entre eux, sont arrondis, leurs contours plus nets et plus réguliers que dans les gliomes bénins. Ils s'accumulent parfois autour des vaisseaux. Dans d'autres cas, ils s'entassent en des alvéoles plus ou moins larges, comme dans les épithéliomas atypiques. Dans d'autres cas, enfin, les cellules fusiformes s'ordonnent en palissades, en faisceaux, en tourbillons comme dans les sarcomes fibroblastiques ».

Il faut d'ailleurs reconnaître, avec PURDY STOUT, la rareté des descriptions précises sur ces tumeurs malignes, contrastant avec la multiplicité des termes adoptés : sarcome, fibrosarcome, myxosarcome, myxome, fibromyxome, sarcome à cellules fusiformes, gliome ou schwannome atypique, neurosarcome, sarcome neurogénique, névrome malin, sarcome à cellules rondes, sarcome mixte, etc.

Nous avons pu examiner au laboratoire d'A. PEYRON une série de cas intéressants, mais leur étude histo-pathologique détaillée sortirait du cadre de notre travail. Bornons-nous à souligner les points suivants :

1^o l'architecture syncytiale, intéressante en raison de ses homologues avec les processus de régénération de la gaine schwannienne ; elle est signalée par certains auteurs (BERTRAND et BERNARD, ALBOT et JEHIEL), contestée par d'autres ou plus souvent passée sous silence.

2^o La plupart des études récentes, en particulier celles faites aux États-Unis, soulignent, à la suite de MALLORY et PENFIELD, les analogies de topographie et de structure du réticulum et

des fibres de collagène avec ceux observés dans le sarcome fibroblastique. On y retrouve, d'autre part, les tonofibrilles de la fibroglie (après l'héματοxyline de MALLORY sur du matériel fixé de préférence avec le liquide de ZENKER). Mais, n'ayant pas encore saisi toute la portée des démonstrations de MASSEX, ces auteurs rapportent à tort aux seules cellules conjonctives ces dispositifs qui en réalité s'observent également dans les néoformations schwanniennes.

3° La vascularisation est ordinairement assez faible, d'où les processus dégénératifs. Dans d'autres cas, elle est beaucoup plus marquée et on peut voir les cavités sanguines bordées par des éléments néoplasiques à différenciation endothéliale rudimentaire, comme dans les sarcomes et les myomes malins.

4° La présence de noyaux monstrueux géants ou multilobés n'est pas rare. On la trouve spécialement mentionnée dans le cas de GENERSICH, HERXHEIM et RATT (cas 2) ; JACKSON (cas 1) ; PLEUGE, ALBOT et JEHIEL, STOUT (*mém.* de 1935).

5° L'expression, ici très discutable, de sarcome de type mixte, a été adoptée dans les observations de PLEUGE, ROSE (1884), SEITZ et Mc GUIRE, BURDEN.

6° Les termes de dégénérescence myxomateuse ou myosarcome qu'on retrouve dans une série de cas (ROSE, SCHEVEN, THOMSON, HARTMANN, HERCZEL) sont discutables car il s'agit parfois d'un simple état ordémateux de la trame néoplasique. La présence d'éléments étoilés et anastomosés constitue une disposition banale dans les tumeurs des divers tissus conjonctifs ou de soutien (névroglie centrale et périphérique, etc. et la recherche du mucus par le muci-carmin reste ordinairement négative (comme par exemple dans les 4 cas de STOUT).

VI. — Formations neuro-épithéliales

Dans certains gliomes périphériques ou schwannomes, on retrouve des cavités revêtues d'épithélium. Nos connaissances actuelles sur la biologie générale et expérimentale de la crête neurale permettent d'expliquer ce fait. Il s'agit vraisemblable-

ment d'un phénomène rare de dédifférenciation avec convergence morphologique vers une disposition fréquente dans les tumeurs dérivées de la plaque neurale proprement dite. Il ne nous paraît pas nécessaire de faire appel à une hypothétique inclusion neuro-épithéliale.

L'étude récente de STOUT a bien exposé l'histoire de la question :

1^o STEWART et COPELAND découvrent par hasard un microkyste épithélial sur le trajet du nerf obturateur à l'autopsie d'un sujet mort d'un mélanome. Cette formation pluristratifiée était constituée de cellules cubiques.

2^o GORRE (1892), chez une femme atteinte de neurofibromatose depuis son enfance, avait observé un névrome éléphantiasique de la cuisse qu'il fit extirper par BRUNS (amputation au niveau du genou). Une récurrence dans la cicatrice fut suivie de mort au bout de quelques semaines. Histologiquement, la structure était celle d'un fibrosarcome et, juste, au point où le cistatique entrait dans la tumeur, on trouva des petits kystes épithéliaux à revêtement cilié.

3^o STOUT (1918) décrit, chez un homme de 42 ans, une tumeur de l'avant-bras droit qui nécessita une amputation haute et qui provenait du nerf cubital. 17 jours après l'opération, la région sus-claviculaire était déjà envahie, la mort survint au bout du 3^e mois.

A l'autopsie, métastases dans les ganglions du cou, les poumons, les plèvres et le médiastin. L'examen histologique montra de grosses cellules rondes avec mitoses fréquentes, de très nombreuses rosettes analogues, d'après STOUT et PENFIELD, à celles des médulloblastomes ou des neuro-épithéliomes.

4^o LANFORD et COHN (1927). Homme de 35 ans, atteint de neurofibromatose et présentant, depuis 6 mois, une tumeur du nerf médian droit. Résection du nerf, deux récurrences successives, amputation suivie d'une survie minime de 4 ans. Histologiquement, tumeur d'apparence sarcomateuse montrant des cavités d'aspect neuro-épithélial mais sans cils ni blépharoplastes. PENFIELD, après avoir examiné la tumeur, souligne

les analogies avec le médullo-épithéliome (type néoplasique rare, constitué par des cavités ou rubans de neuro-ectoderme primitif).

VII. — Les tumeurs du système nerveux sympathique

On sait que les ébauches embryonnaires du grand sympathique constituées d'éléments à noyaux foncés, presque nus (sympathogonies) engendrent deux lignées : l'une nerveuse, l'autre glandulaire endocrine (paraganglion).

a) LA LIGNÉE NERVEUSE issue de ces éléments est celles des sympathoblastes : noyaux plus volumineux, à réseau clair dont la chromatine ; progressivement raréfiée se condense au voisinage de la membrane nucléaire puis, finalement, autour du volumineux nucléole central caractérisant la cellule ganglionnaire adulte ; le cytoplasme montre bientôt les granulations mises en évidence par le Nissl ; aux dépens des prolongements cellulaires se différencient les neuro-fibrilles. Enfin, autour des éléments nerveux eux-mêmes apparaît une capsule endothéliforme caractéristique issue des éléments annexiels (cellules de Schwann ou glie-périphérique) qui, par ailleurs, s'appliquent à la périphérie des cylindraxes.

b) PARAGANGLIONS : médullaire surrénale, organe de Zuckerkandl, glande carotidienne (peu différenciée chez l'homme), paraganglion cardiaque, petits nodules microscopiques disséminés tout le long du sympathique, etc. Ici l'évolution des sympathogonies vers le type chromaffine se traduit par l'apparition d'un type cellulaire intermédiaire assez difficile à distinguer du sympathoblaste du moins en ce qui concerne les caractères du noyau également volumineux et à réseau clair.

Dans les cytoplasmes, les granulations chromaffines restent, comme on le sait, assez tardives dans leur apparition et difficiles à mettre en évidence. La distinction des deux groupes d'éléments est donc difficile au début et c'est surtout leur évolution ultérieure qui permet de la différencier.

Ces notions succinctes permettent de comprendre les caractères distinctifs et aussi dans certains cas les liens des 3 types néoplasiques : ganglioneurome, sympathome embryonnaire, paragangliome.

Le premier a été bien étudié par MASSON, les deux autres par ALEZAIS et PEYRON dès 1908.

A) *Les ganglioneuromes* sont des tumeurs bénignes à évolution lente constituées par des éléments nerveux relativement différenciés de type adulte. Elles représentent souvent une malformation autant qu'une tumeur véritable. Le terme de ganglioneurome paraît avoir été apporté par ODIER (1803) et l'origine aux dépens des ganglions sympathiques a été établie par GUNSBURG (1845). VIRCHOW le premier (1863), envisagea les caractères distinctifs par rapport aux autres tumeurs nerveuses.

Age d'apparition. — MAC-FARLAND et SAPPINGTON sur 143 cas notent que dans 98 il a pu être établi avec précision. Pour 33 seulement il était au-dessous de 10 ans, et dans 2 (von FISCHER, MOORE) il s'agissait de nouveau-nés. Sur les 64 autres cas, 5 apparurent après 60 ans (GUIZETTI, BRUCHANOW, BIANCHI, UYEYAMA, FRIEDRICH; WEICHELBAUM), les femmes sont plus souvent frappées (56 pour 43 hommes) et le côté droit plus souvent atteint (22 fois) que le gauche (16).

Caractères macroscopiques. — Le volume parfois considérable (tête d'adulte) s'explique par l'évolution lente, la capsule fibreuse est constante, la dégénérescence kystique parfois notée. A la coupe l'aspect est ferme et blanchâtre, l'examen histologique montre un mélange de cellules et de fibrilles nerveuses, parfois ces dernières disparaissent et on a alors des zones étendues purement fibrillaires pouvant en imposer pour un fibrosarcome. Cette histo-pathologie minutieusement exposée dans la thèse de MASSON est en somme assez uniforme. Mais depuis ce travail fondamental on a apporté des cas assez nombreux de types malins ou intermédiaires, parfois associés au sympathome embryonnaire. Ici la nécrose et les hémorragies sont plus fréquentes, les éléments néoplasiques très variables

dans leurs dimensions et leur différenciation ; ils montrent souvent des cinèses.

Les métastases sont notées dans les cas de BENEKE (ganglions et veine cave), BIANCHI, BERNER, BIANCHI, BROSSOK, BUSSE, CHIARI, JACOBSTHAL (foie), MILLER, PICK et WAHL (rein et diaphragme). Aucun cas n'en mentionne dans les poumons. Il faut noter à ce propos les difficultés d'interprétation auxquelles peut donner lieu la transformation maligne de nodules pluricentriques susceptibles d'en imposer pour des métastases.

Nous n'apporterons pas ici la classification régionale des ganglioneuromes et des sympathomes ; elle est donnée par BÉRRARD (*Thèse*, Paris, 1930, Monogr. du Lab. PEYRON) et se retrouve (pour les premiers seulement) dans le mémoire de MCFARLAND. Nous voulons simplement noter la coexistence assez fréquente (surtout dans les ganglioneuromes), d'une neurofibromatose souvent passée sous silence ou même méconnue en raison de son caractère fruste. Elle est expressément mentionnée dans le cas suivant :

FRIEDRICH (1912), — F. 73 ans. Ganglioneuromes et sympathomes embryonnaires. Lésion de la peau (N. F.). A l'autopsie, on trouve des tumeurs : 1^o dans la région cœcale (2 tumeurs) ; 2^o dans la cage thoracique au voisinage de la colonne vertébrale. Histologiquement, ganglioneuromes. Pas de métastases.

Il y aurait lieu de la rechercher particulièrement dans les cas suivants où on a noté l'existence des tumeurs multiples :

KNOBELAUCH (1843). — Une tumeur dans la région de la face et une autre dans la région sacrée.

HAVEN et WEIL. — *Arch. of Path.*, 1932, 13, 713-715.

HENRICI. — *Centralbl. f. allg. Path.*, 1933, 58, pp. 1-4.

ROMAN et ARNOLD. — *Bull. Buffalo General Hosp.*, 1924, 2, 88.

RISEL. — *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 1909, 13, 341-343.

SOYKA. — *Prag. Vierteljahrschrift*, 1877, 133-135.

Certains de ces cas représentent en somme une ganglioneuromatose.

Dans le cas de KNAUSS (*Virch. Arch.*, 1898, t. 153), on compte sur le tronc et la cuisse 60 nodules cutanés de même structure (ganglioneurome).

Dans un cas de Lhermitte les tumeurs cutanées volumineuses précédées d'une pigmentation cutanée dans leur zone d'apparition rappelaient cliniquement la neurofibromatose.

Dans le cas de RISEL les tumeurs, au nombre de 11, étaient toutes en rapport avec un nerf crânien.

Parmi les cas à lésions symétriques il faut noter ceux de GÜNSBURG (1845), de CLEGG et MOORE (région de la face, *Brit. Méd. J.*) 1899, t. 2, p. 1610.

KREDEL et BENEKE. *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, 1902, 67 (160 nodules distincts sur la peau).

MONTGOMERY et O'LEARY. — *Arch. Dermat. et Syph.*, 1934, 29.

Dans ce dernier cas d'un intérêt extraordinaire la peau du tronc et des extrémités était criblée de ganglioneuromes cutanés et on retrouva dans l'appendice cæcal une hyperplasie des cellules nerveuses ganglionnaires. Jusqu'ici deux cas seulement montrent la coexistence d'une autre variété néoplasique : un cancer du pancréas dans le cas de BIANCHI (*Rev. Soc. Argent. de Biol.*, 1925, 1) et (fait plus intéressant pour notre étude), un méningome dans le cas de HACKEL (*Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1930, 40) : tumeur avec zones indifférenciées de sympathome embryonnaire).

B) *Sympathomes embryonnaires* :

Ils se développent presque exclusivement chez de jeunes enfants et donnent avec une particulière fréquence des métastases dans les os du crâne (aspect rosé ou hémorragique d'une gelée de groseille). Ce type néoplasique longtemps confondu avec le sarcome a été décrit aux Etats-Unis par TILESTON et WOLBACH en 1908 (*Am. J. Med. Sc.*). Mais il avait été individualisé un an auparavant (*C. R. S. Biologie*, 1907) par ALEZAIS et PEYRON à la suite de leurs études sur le développement des paraganglions lombaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1906 et 1907).

La tumeur siège, le plus souvent, au niveau de la capsule surrénale ou dans son voisinage. On se reportera pour l'étude détaillée à la Monographie de BÉRARD (*Thèse*, Paris, 1930) qui re-

produit les belles figures données par ALEZAIS et PEYRON. La disposition caractéristique permettant le diagnostic histologique avec les sarcomes globo-cellulaires est représentée par les rosettes (qu'il ne faut pas confondre avec les formations tubuliformes décrites sous le même nom dans les neuroépithéliomes).

Il s'agit ici de noyaux groupés en couronne régulière, à la périphérie d'une masse cytoplasmique dépourvue de limites cellulaires. Cette curieuse figure histologique ne représente dans l'évolution de la tumeur qu'un *groupement temporaire d'éléments jeunes*. Elles disparaît avec les progrès de la différenciation que chaque tumeur esquisse de façon inégale, et c'est surtout à la *périphérie et dans les métastases* que les rosettes se reproduisent en plus grand nombre et sous l'aspect typique.

On observe d'autre part des cellules à noyaux multiples dans lesquels le clivage amitotique est fréquent. D'autre part, avec les progrès et surtout l'extension en surface de la différenciation cellulaire, on observe l'*apparition de fibrilles nerveuses* s'imprégnant par les méthodes spécifiques et qui forment suivant les points un feutrage irrégulier ou de longs faisceaux parallèles : ainsi constitués les sympathomes embryonnaires peuvent, comme le type précédent, s'observer chez des sujets présentant de la neurofibromatose. En voici deux exemples :

ANDERSON-SHENNAN (1923). — Fillette de 9 mois. Tumeurs multiples de la peau. Tumeur dans la moitié droite du thorax siégeant entre les 2^e et 3^e côtes. Histologiquement, neuroblastome du sympathique.

CAPALDI (1927). — Fillette de 2 ans. Quelques tumeurs au cou au-dessus de la clavicule. A la radio, grosse tumeur intra-thoracique. Opération. Histologiquement, neuroblastome. A l'autopsie, tumeurs multiples du cou, de l'aisselle (à gauche tumeur rétro-pleurale). Histologiquement, sympathicoblastome.

C) *Paragangliome surrénal.*

C'est la tumeur des cellules chromaffines qui élaborent l'adrénaline. La variété bénigne, la seule observée en pratique, montre souvent des aspects périthéliaux avec des cavités lacunaires intra-épithéliales renfermant un mélange très va-

riable de sang, de produits d'excrétion et d'éléments desquamés en voie de fonte. Les caractères cytologiques et les variations fonctionnelles, difficiles à étudier sur les pièces d'autopsie, furent mises en évidence en 1912 sur les tumeurs du cheval par ALEZAI et PEYRON, dans leurs études initiales qui ont individualisé ce groupe. Ces dispositions histologiques leur avaient permis d'annoncer comme très probable, *l'hyperadrénalinémie avec hypertension artérielle* confirmée depuis lors par les études cliniques qui ont mis en évidence son caractère paroxystique. Les cas opératoires récents ont entièrement confirmé leur description. La variété maligne des paragangliomes est exceptionnelle et montre parfois des éléments concentriques imbriqués décrits par ALEZAI et PEYRON et qui ont pu être retrouvés dans certains cas au niveau des métastases viscérales.

Le syndrome cardio-vasculaire du paragangliome est constitué par une hypertension dont le caractère paroxystique est lié, soit à la décharge intermittente des veines surrénales (musculature hyperplasiée), soit à des phénomènes de régulation automatique. Elle est parfois associée à de la glycosurie, des crises sudorales, de l'œdème pulmonaire et des accès de fièvre traduisant le rôle du tissu paraganglionnaire dans les phénomènes thermiques. Le plus souvent les tumeurs siègent au niveau du paraganglion médullo-surrénal, ce qui explique que la surrénalectomie ait donné des succès plus ou moins complets dans une série de cas récents. Le paragangliome carotidien correspondant à des éléments normalement peu différenciés (chez l'homme) ne donne pas ce syndrome cardio-vasculaire. Mais il existe par contre une série de cas avec hypertension développés au *niveau du paraganglion lombaire de Zuckerkandl ou même dans les cordons nerveux du sympathique*.

On se reportera pour cette question à l'étude de PEYRON (*Bull. Ass. franç. du Cancer* 1930) et surtout à la monographie détaillée d'AZÉMAR faite sous sa direction — (Le François, éditeur).

Ce résumé succinct relatif au paragangliome devait trouver sa place dans notre étude, car il existe déjà plusieurs cas de paragangliome surrénal dont certains avec hypertension reconnue, et qui ont été observés chez des sujets atteints de neurofibromatose. PEYRON, dans la discussion du Congrès de Chirur-

gie de 1934 relative aux tumeurs surrénales, a souligné ce fait en indiquant que le développement de la tumeur surrénale est vraisemblablement lié, comme l'ensemble des autres manifestations, à la malformation ou hyperplasie congénitale des dérivés de la crête neurale. *La constatation d'une hypertension, surtout paroxystique, dans la neurofibromatose, constitue donc une indication opératoire.*

CHAPITRE III

COMPARAISON ENTRE LA NEUROFIBROMATOSE ET UNE SÉRIE D'AUTRES NÉOFORMATIONS QUI PEUVENT LUI ÊTRE ASSOCIÉES.

I. — Névrite interstitielle hypertrophique

L'affection individualisée, en 1893, par DÉJERINE et SOTTAS est caractérisée par une hypertrophie des troncs nerveux périphériques, une atrophie musculaire débutant par les membres inférieurs, des troubles très accentués de la sensibilité avec douleurs fulgurantes et ataxie. Elle peut s'accompagner de lésions des racines postérieures et d'une sclérose des cordons postérieurs de la moelle. Cette maladie est deux fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Dans 42 % des cas, selon SCHALLER et NEWMANN, on note le caractère familial. L'âge du début varie entre 7 et 35 ans, l'âge moyen étant de 25 ans. Il en existe diverses variétés désignées, par exemple, selon la localisation. Ainsi, HOFFMANN a décrit, en Allemagne, une série de cas à symptomatologie plus périphérique que dans les premières observations de DÉJERINE, SOTTAS et PIERRE-MARIE. SLAUCK lui a donné le nom de maladie de Hoffmann qui n'est guère heureux à cause de la confusion possible avec le type neural d'amyotrophie étudié par HOFFMANN. Les études les plus récentes sont celles de WOLF, RUBIBOWITZ et BURCHEL (1932) (3 cas avec biopsie), de SEARS (1931) 3 cas dont un avec biopsie, de SCHALLER et NEWMANN (1933 et 1935). Dans ce dernier travail, les auteurs s'expriment comme suit en ce qui concerne l'histopathologie :

« Le tableau anatomo-pathologique observé est très caractéristique, quoique présentant de suffisantes variations pour pouvoir entraîner une grande différence d'origine quant au processus sous-jacent. Les caractères macroscopiques consistent en un épaississement assez uniforme des troncs nerveux périphériques et, dans certains cas, des nerfs craniens. Microscopiquement, les constatations se groupent en deux catégories, celles dans lesquelles l'hypertrophie du nerf est produite par un accroissement excessif du squelette conjonctif du nerf, c'est-à-dire l'épinèvre, le périnèvre, l'endonèvre, et celles dans lesquelles la prolifération de la gaine de Schwann, d'origine ectodermique, est le facteur responsable. »

La lésion caractéristique est la présence de formations disposées en lamelles concentriques ou en bulbe d'oignon et qui sont décrites avec précision par WOLF, RUBINOWITZ et BURCHEL. Elles contiennent un nombre variable de noyaux et subissent parfois la dégénérescence hyaline. L'espace central peut être vide ou, au contraire, contenir un axone avec ou sans myéline. D'une façon générale, les axones sont peu atteints et les gaines de myéline diminuées en nombre. L'évolution du processus serait la suivante : 1^o formation des bulbes d'oignon ; 2^o dégénérescence de la myéline et destruction du cylindre-axe. Les racines dorsales ou ventrales du nerf peuvent être atteintes, et on peut observer, dans les cordons postérieurs, une dégénérescence secondaire à une lésion du nerf périphérique. Le bulbe d'oignon étouffe progressivement l'axone qui montre parfois des esquisses de régénération. En ce qui concerne l'origine même du bulbe, SCHALLER et NEWMANN s'expriment comme suit :

« Que les bulbes d'oignon soient dérivés de la gaine de Schwann et qu'ils soient ainsi d'origine ectodermique ou qu'ils soient dus à une hypertrophie du tissu conjonctif de l'endonèvre, est chose difficile à apprécier dans l'état de notre connaissance actuelle du sujet. Chaque théorie a ses partisans qui matérialisent leurs conceptions à l'aide de descriptions histologiques apparemment excellentes. Le fait que les bulbes se colorent comme du collagène fait supposer l'origine endoneurale, tandis que NAGEOTTE et MASSON sont d'avis que les cellules de Schwann, quoique ectodermiques, sont capables de produire du colla-

gène. Pour conclure, on peut dire que, quoique que ce point ne soit pas fixé, tout semble démontrer le processus pathologique comme provenant primitivement de l'appareil de Schwann. »

SOUQUES et IVAN BERTRAND, dans leur mémoire de 1921, concluaient également que la névrite hypertrophique est une schwannite primitive. Nous n'avons pas trouvé d'étude spéciale consacrée à la prédisposition héréditaire, mais son caractère familial est signalé dans une série de cas. Ordinairement, l'affection apparaît insidieusement dans l'enfance et l'adolescence sous forme de douleurs et de troubles de la marche, les membres inférieurs étant toujours atteints longtemps avant les membres supérieurs. SCHALLER et NEWMANN donnent un tableau synoptique complet de 23 cas, dont un personnel.

II. — Tumeurs du nerf optique

Malgré le caractère relativement uniforme de leur structure, le désaccord le plus complet continue de régner sur leur nomenclature et leur origine. Voici par exemple, d'après les statistiques de PEREYRA (1914) et de FAVAROLE (1923), le mode de groupement de 237 cas relevés jusqu'alors dans la littérature :

Fibrome 14 ; myxome 12 ; myxofibrome 13 ; angiome 5 ; endothéliome 18 ; psammome 4 ; sarcome 25 ; myxosarcome 44 ; fibrosarcome 19 ; gliome 24 ; gliomyxome 3 ; gliosarcome 18 ; neurogangliome ganglionnaire 1 ; neurome fibromatode 1 ; tumeur sans diagnostic précis 146 = 237.

D'autre part sur 191 tumeurs dont le siège anatomique a pu être précisé, MORAX, dans son livre sur les cancers visuels, trouve 37 tumeurs du nerf proprement dit et 154 de ses gaines méningées. D'une façon générale, les auteurs qui soutiennent l'origine méningée tiennent compte surtout de l'aspect un peu spécial de ces tumeurs rappelant souvent celui des méningoblastomes. Cette doctrine a été récemment exposée dans de nombreux mémoires par divers pathologistes et ophtalmolo-

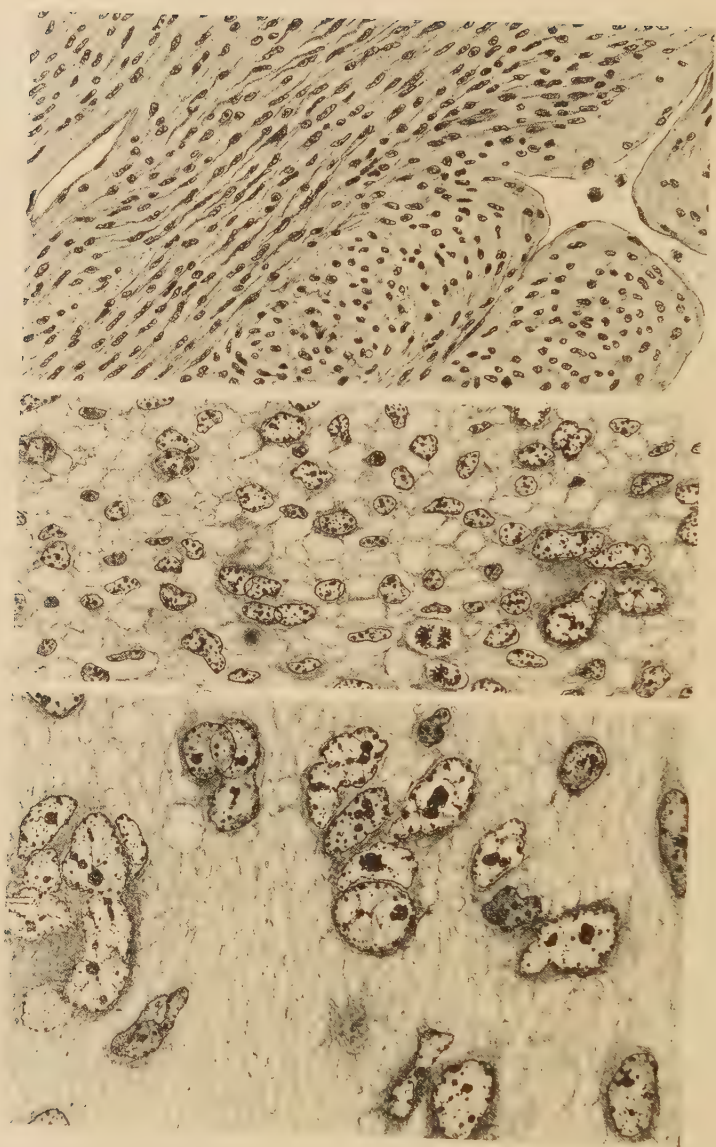


Fig. 34. — Empruntée à MÉNÉTRIER et PEYRON. Tumeur dite des gaines des nerfs optiques. Dans le tiers supérieur vue d'ensemble d'une zone d'apparence fasciculée, dont les éléments fusiformes accolés sont groupés en faisceaux, sectionnés ici en sens divers. Entre eux on aperçoit des capillaires sanguins. La partie moyenne de la figure montre une zone d'aspect différent : syncytium réticulé semé de noyaux irréguliers avec mitoses assez fréquentes... En bas, à un plus fort grossissement, on voit des éléments volumineux à noyaux multiples en voie d'individualisation sur une trame névroglie avec une apparence rappelant celle d'un gliome du cerveau. Les dispositions de ce cas sont en faveur de l'origine aux dépens de la charpente névroglie plutôt que des gaines méningées.

gistes, en particulier dans les études lyonnaises de MARTIN et de PAUFIQUE. Toutefois, un auteur américain, VERHOEFF dans ses recherches spéciales sur la question et dans son exposé récent du traité de PENFIELD (1932), considère qu'il s'agit *toujours de gliome provenant du tissu propre du nerf*. Elles apparaissent dans les deux tiers des cas avant l'âge de 10 ans, ce qui rend fort probable l'existence d'une malformation.

Ordinairement, la tumeur prend naissance dans le segment orbitaire pour s'étendre assez rapidement à travers le trou optique jusqu'au chiasma qu'elle envahit. Consécutivement, on observe une diminution de la vue et de l'exophtalmie. Selon VERHOEFF, il est difficile de fixer le nombre des cas ayant débuté dans le segment intra-cranien. CUSHING et son collaborateur MARTIN, dans leur mémoire de 1923, en donnent 7 observations où la tumeur fut découverte tantôt à l'intervention, tantôt à l'autopsie. Dans ce groupe les troubles de la vision sont plus précoce et l'exophtalmie plus tardive. Toutefois, si le malade n'est examiné qu'après l'apparition de cette dernière, l'origine intra-cranienne est plus facilement méconnue.

CARACTÈRES MACROSCOPIQUES : Tumeurs relativement molles, arrondies ou piriformes dont l'axe est généralement constitué par le nerf optique. Ce dernier, parfois considérablement allongé peut s'incurver en « corne de poste ». La dure-mère, ordinairement intacte, montre parfois de petites perforations. La croissance de la tumeur dans la pie-mère et l'espace sous-durémérien est assez rapide et expliquerait, selon VERHOEFF, l'apparence macroscopique qui, selon d'autres auteurs, traduirait au contraire le point de départ dans les gaines méningées.

Selon VERHOEFF, la classification adoptée pour le gliome par BAILEY et CUSHING est difficile à appliquer ici, mais il ne lui semble pas douteux que *les éléments néoplasiques dérivent des astrocytes* auxquels les rattachent des formes de transition faciles à observer à la limite du tissu sain et de la tumeur. Les éléments néoplasiques perdent progressivement l'aspect astrocytaire pour se rapprocher de celui des spongioblastes qui ont une forme plus allongée. Il ne saurait toutefois être question de les identifier à ces derniers. Il distingue trois variétés histolo-

giques pouvant d'ailleurs coexister ou se succéder : réticulée, myxoïde ou pseudo-kystique et fusiforme.

Il note, d'autre part, une série de particularités pour lesquelles il est d'accord avec l'ensemble des auteurs. Par exemple, l'absence de vraies rosettes neuro-épithéliales, l'épaississement et la dégénérescence hyaline fréquente des parois vasculaires avec foyers pigmentaires consécutifs et enfin la présence en nombre parfois considérable d'éléments cellulaires volumineux ou corps cytoïdes analogues à ceux observés dans certains gliomes cérébraux et dans la rétine et pris parfois pour des cellules nerveuses. Ils résulteraient d'une réaction névrologique tardive provoquée par des hémorragies. Il considère enfin, comme COUNCILMAN que les foyers néoplasiques déterminent de proche en proche, *peut-être par une sorte de sécrétion*, la transformation néoplasique progressive du tissu sain. Ainsi s'expliquerait l'effet heureux parfois noté d'une simple extirpation même incomplète de la tumeur.

C'est seulement à la fin de son exposé (Traité de PENFIELD) que VERHOEFF envisage la question des tumeurs parfois rapportées aux méninges sous le titre d'endothéliome ou de fibroblastome de la gaine du nerf optique. HUDSON, dit-il, en a réuni 30 cas et lui-même a pu en étudier personnellement 8, mais il *conteste leur origine aux dépens du nerf lui-même* et considère qu'il s'agit de l'extension dans l'orbite d'une tumeur méningée venue du crâne, qui s'étend jusqu'à la choroïde, décolle la rétine et détermine un glaucome secondaire. Il souligne, d'autre part, qu'on a parfois décrit sous le nom de fibromatose de la gaine de simples lésions inflammatoires d'origines diverses, parfois syphilitique. Comme on le voit, les conclusions sans doute trop absolues de l'auteur américain sont en désaccord avec celles de nombreux pathologistes et ophtalmologistes sur les tumeurs méningées des gaines.

Nous nous bornons à reproduire d'après MÉNÉTRIER et PEYRON une vue d'ensemble d'une de ces tumeurs du nerf optique dont l'architecture rappelle celle d'un neurinome périphérique ou central beaucoup plus que celle des tumeurs méningées du type habituel.

II. — LES NÆVI PIGMENTAIRES CUTANÉS fig. 35 à 37. — Les études fondamentales de MASSON, écartant définitivement les anciennes hypothèses de l'origine épidermique, conjonctive ou endothéliale des cellules næviques et des mélanoblastes normaux

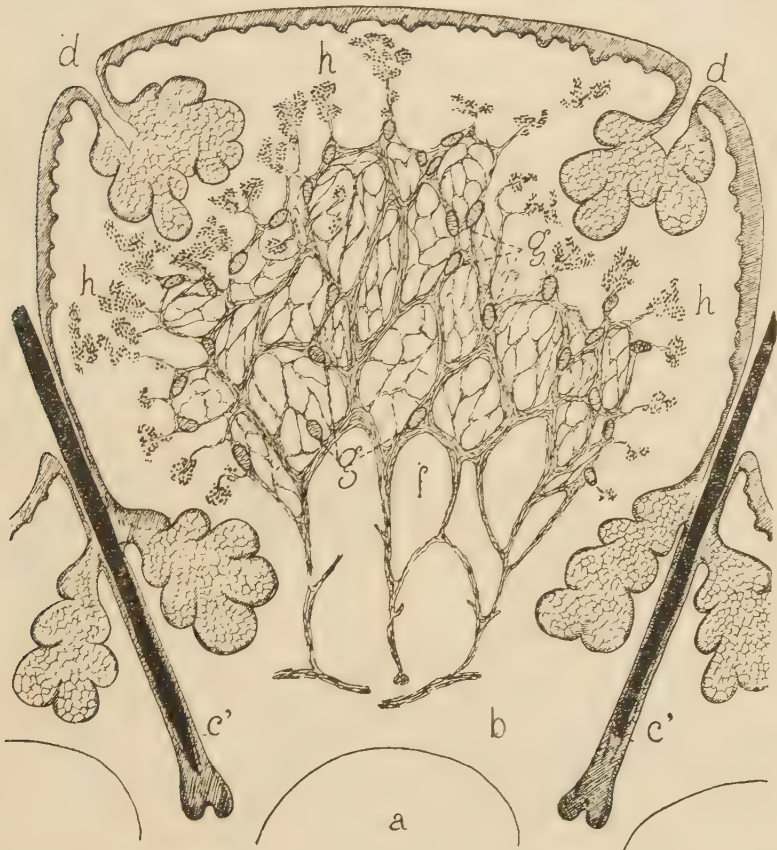


Fig. 35. — Empruntée à MASSON. *Reconstitution schématique d'un neuronævus du cuir chevelu.* — *a*, pannicule adipeux. — *b*, derme fibreux. — *c*, bulbe pileux normal. — *d*, bulbe pileux inclus dans le nævus et incliné de dedans en dehors. — *d*, glandes sébacées. — *e*, faisceaux nerveux myélinisés. — *f*, faisceaux neuroïdes plexiformes du nævus. — *g*, corpuscules næviques. — *h*, cellules épithélioïdes næviques.

dont elles dérivent, ont établi qu'elles proviennent de la glie périphérique ou schwannienne. Les nævi représentent ainsi une variété spéciale de névromes dans laquelle la prolifération schwannienne s'accompagne de mélanogenèse. L'éminent maître de Strasbourg a découvert dans les nævi pigmentaires

des corpuscules tactiles du type Wagner-Meissner et il en conclut que les plexus schwanniens constituant (en totalité ou en partie) le tissu nævique *correspondent à des nerfs sensitifs. D'autre part, il assimile les cellules næviques arrondies aux cellules tactiles de Merkel-Ranvier* et il établit que les cellules de Schwann peuvent élaborer de la mélanine.

Tout récemment enfin, il a pu mettre en évidence, dans un nævus de la peau, la coexistence de cellules ganglionnaires du type sympathique et de corpuscules sensitifs plus simples que ceux des nævi habituels. Ce cas, encore inédit, se trouve mentionné dans l'étude de son ancien collaborateur BERGER (de Québec). L'interprétation de MASSON serait la suivante :

« Les corpuscules tactiles contiennent en plus de leur terminaison cérébro-spinale une autre qui est sympathique et connue sous le nom d'appareil de TIMOFÉIEFF ; ces deux terminaisons seraient associées à des degrés différents dans les neuro-nævi, et l'une ou l'autre pourrait prédominer. Dans les nævi communs ce serait le système cérébro-spinal qui aurait le dessus, dans le ganglio-neuro-nævus le système sympathique l'emporterait. Il semble donc que même dans la peau l'élément sympathique puisse contribuer à la constitution des nævi ou les constituer à lui seul. »

Il a de même mis en évidence, d'une part, l'évolution mélanique certaine des cellules schwanniennes et, d'autre part, leur transformation probable en cellules ganglionnaires. D'une façon générale, la doctrine de MASSON est acceptée par la plupart des pathologistes (en particulier EWING en Amérique).

« Quiconque, écrit BERGER, examinera dorénavant des nævi sans idée préconçue et avec des techniques modernes de l'ordre des trichomes de Masson, se ralliera fatalement à cette façon de voir. »

Il faut noter spécialement que les formations corpusculaires à éléments cellulaires imbriqués ne dérivent pas nécessairement de corpuscules normaux préexistants, même dans les neuro-nævi où on les voit d'ailleurs se substituer aux précédents. Ils représentent une tendance évolutive que revêt fréquemment la prolifération schwannienne dès qu'elle devient foliacée. Elle

résulte vraisemblablement d'une *hyperdifférenciation* ou *proso-*
plasie temporaire succédant elle-même à la *dédi*fférenciation ini-

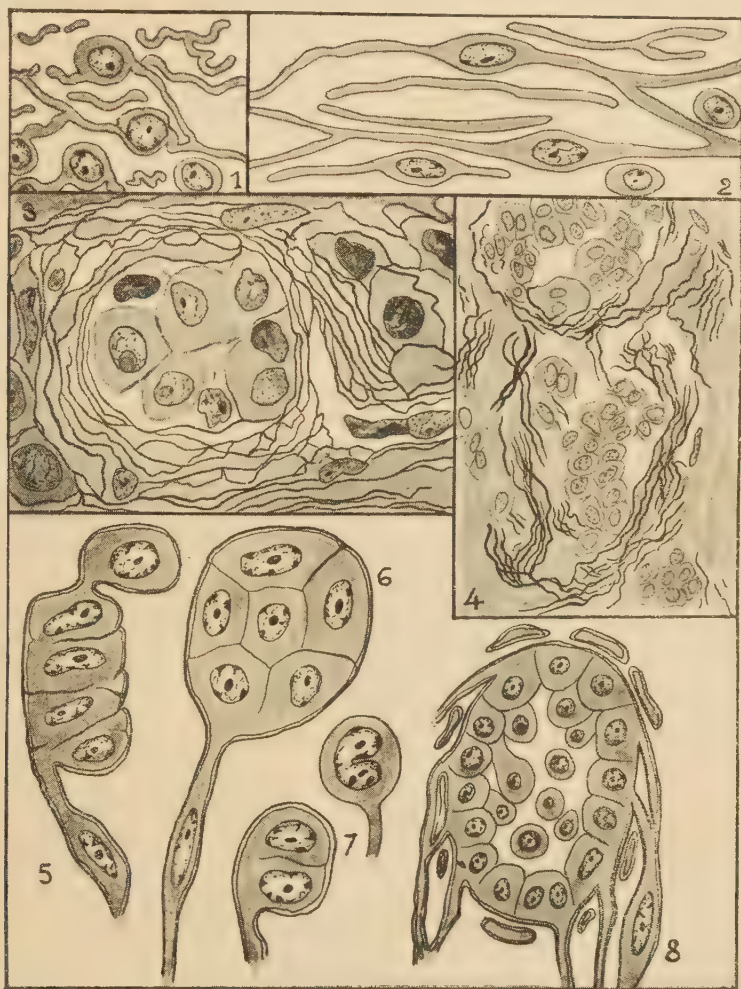


Fig. 36. — Également empruntée à *MASSON*. *Dispositions fondamentales de l'architecture des nævi*. — En 1, symplaste à type cellulaire des parties profondes d'aspect non fasciculé. — En 2, faisceau avec fibres neuroïdes longues. — En 3, corpuscule nævique. Au centre, cell. épithélioïdes, à la périphérie lames foliacées et feuilletées entassées en couches concentriques. En 4, cell. næviques entourées et pénétrées par des cylindraxes (argent). — En 5-8, nævi en accroissement. Aspects divers de la prolifération des cellules épithélioïdes et de leur différenciation en corpuscules ou en fibres. — En 8, aspect pseudoendothélial.

tiale. On retrouve dans l'histogenèse générale des tumeurs d'autres exemples du même ordre. Il est difficile d'envisager

une autre explication puisque les corpuscules de Wagner-Meissner s'observent seulement dans la pulpe des doigts (et selon BOEKE, au niveau du mamelon, des lèvres et du bout de la langue).

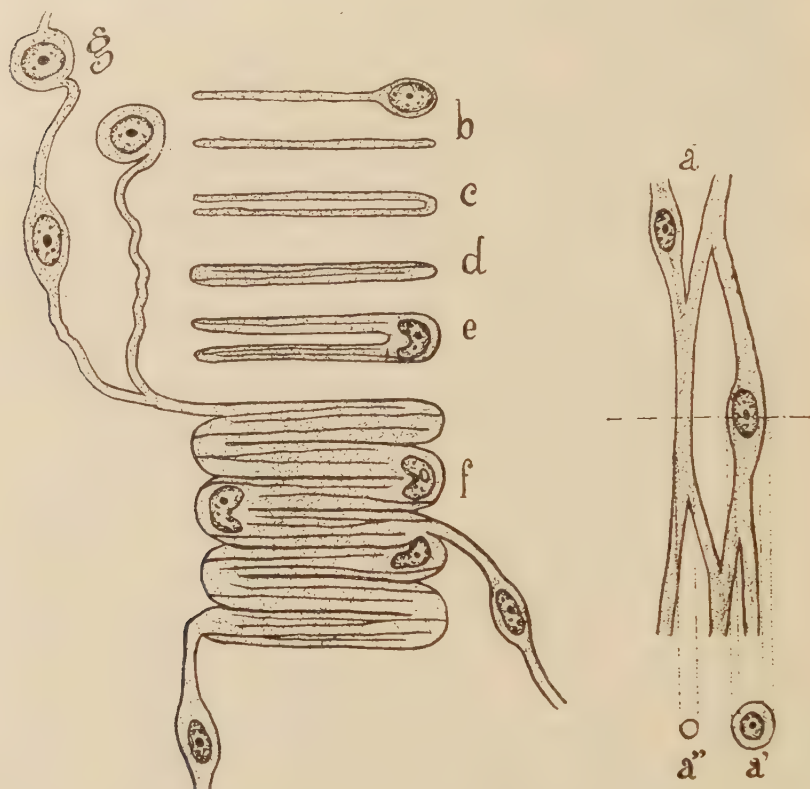


Fig. 37. — d'après MASSON) Schéma reconstituant dans les neuro-nævi les dispositions initiales ou typiques des faisceaux neuroïdes, des lames foliacées et des corpuscules næviques.

En *a*, faisceaux neuroïdes sectionnés longitudinalement pour montrer leurs dispositions plexiformes ; en *a* et en *a'*, sections transversales ; en *b*, lames foliacées au niveau et en dehors d'un noyau. Section perpendiculaire à la fibre étalée ; en *c*, lame pliée longitudinalement et coupée en travers. En *d* et *e*, lame divisée en lamelles par des cloisons collagènes. En *f*, lame multinucléée employée transversalement, aspect de corpuscule de Wagner-Meissner. En bas fibres neuroïdes en continuité avec des cellules épithélioïdes næviques.

« Et pourtant, dit BERGER, les nævi en contiennent, même lorsqu'ils siègent en dehors de ces régions pourvu qu'il y ait des éléments sensitifs quelconques. »

De même, ils font défaut dans la choroïde normale mais y ont cependant été observés dans des tumeurs diverses étudiées par COLLINS, SNELL, KNIGHT et BERGER. Le savant pathologiste de Québec tire de l'examen de sa tumeur d'intéressantes déductions sur l'origine des lamelles dans les corpuscules normaux. A l'encontre de l'hypothèse ancienne qui en fait des éléments conjonctifs péri-neuraux émanant de la gaine de Henle, il souligne, comme MASSON, leur continuité avec le syncytium schwannien.

« Les auteurs classiques, dit-il, étaient avant tout intéressés aux éléments neurofibrillaires et ont quelque peu négligé les éléments d'enveloppe dans les corpuscules sensitifs. Cependant, HERINGA (1918), à la suite de recherches histogénétiques sur les corpuscules de GRANDRY, a été amené à considérer les cellules dites tactiles de ces corpuscules comme schwanniennes. Il pense que les cellules du corpuscule de Wagner-Meissner sont les homologues des cellules tactiles de GRANDRY et par conséquent schwanniennes. BOEKE est du même avis. KLEIN (1932) confirme la nature schwannienne des cellules tactiles de Grandry sur des névromes expérimentaux chez le canard et envisage même la nature schwannienne pour les cellules satellites de ces corpuscules. Bien qu'il ne soit pas possible de considérer les corpuscules de Wagner-Meissner et ceux de leur classe simplement comme des corpuscules de Grandry plus compliqués, il est cependant évident que les deux espèces sont construites sur un plan très voisin et avec des éléments cellulaires et fondamentaux du même ordre. Dès lors les résultats obtenus sur les corpuscules de Grandry fournissent une forte présomption pour la nature schwannienne des cellules et lamelles Wagner-Meissneriennes. »

En somme, deux conceptions, de MASSON et de BLOCH, divergent complètement dans la question fondamentale de la signification des mélanoblastes et des cellules de LANGHERANS. Pour MASSON et PAUTRIER, il s'agit d'éléments spéciaux n'offrant pas, surtout dans les tumeurs, de transition avec les cellules épidermiques. Au contraire, pour BLOCH, chaque cellule de la couche basale est un mélanoblaste en puissance, la cellule de Langherans résulte de l'exaltation de la fonction mélanogénétique et n'est pas l'expression d'un état permanent : d'où l'explication des formes intermédiaires que BLOCH croit observer entre les cellules næviques et celles de l'épiderme. Le point

faible de cette doctrine est l'absence complète de différenciation cornée dans les cellules des mélanomes : par contre on peut souligner en sa faveur : 1^o les néoformations progressives et acquises du lentigo malin des vieillards : la dopa-réaction et les cellules néoplasiques y sont identiques à celle des nævo-carcinomes bien que les cellules de l'épiderme, initialement normales, n'aient pas subi la métaplasie nævoïde.

2^o Les cas de baso-cellulaires cutanés et même d'adaman-tinomes montrant par places une genèse directe de mélanoblastes denditriques aux dépens de l'assise périphérique des amas néoplasiques.

A noter enfin que BLOCH ne conteste pas l'existence des cellules décrites par LANGERHANS mais il croit être d'accord avec ce dernier auteur en les considérant comme des éléments nerveux spéciaux non pigmentogènes. Il reproche à MASSON et à PAUTRIER d'avoir méconnu ce fait

Les conclusions de MASSON sur l'existence de plexus nerveux et de corpuscules tactiles dans les nævi pigmentaires viennent d'être confirmées par une série d'auteurs : STOUT, EWING, FOOT et récemment MIESCHER-LAIDLUX et MURRAY envisagent d'autre part le lien morphologique des complexus næviques avec l'évolution des follicules pileux. Ils ont fait de curieux rapprochements entre la structure des nævi et celle des corpuscules tactiles sensoriels de la peau des crocodiles (*Americ. J. of Pathology*, 1933 et 1934).

Ils soulignent que l'efflorescence des nævi s'observe à des périodes déterminées correspondant à des poussées de poils sur de nouvelles zones de la peau à la naissance ou peu après, puis à la puberté. Ainsi s'expliquerait le phénomène assez paradoxal, que des nævi de type congénital ou héréditaire n'apparaissent que successivement au cours de la vie de l'individu. Ils remarquent enfin, qu'au niveau de l'épiderme les seules zones donnant l'apparence d'une transformation pigmentaire mélanique du revêtement sont le bulbe pileux et le nævi. PEYRON nous a fait remarquer à ce propos qu'il existe des cas d'adaman-tinome avec mélanoblastes : ce fait doit être rapproché de l'origine ectodermique des ébauches dentaires.

**III. — La pachydermie vorticellée (AUDRY)
ou cutis verticis gyrata (UNNA) .fig. 38 - 39**

Cette curieuse lésion coexiste parfois avec la neurofibromatose et il est même probable que cette association sera reconnue plus souvent lorsqu'elle sera recherchée systématiquement.

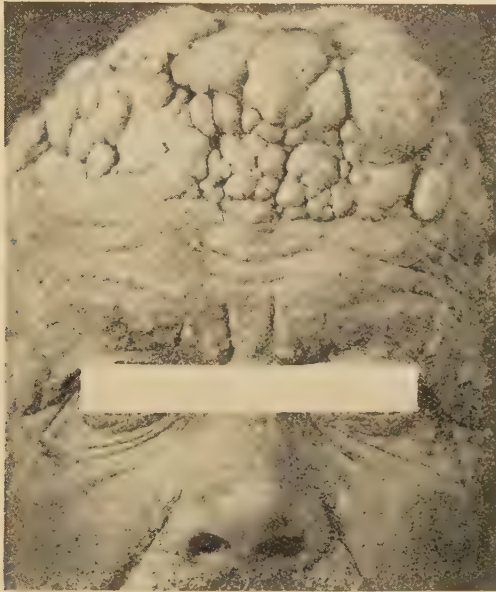


Fig. 38. — Cutis verticis gyrata. Cas de l'Hôpital Saint-Louis.
Aspect des lésions sur le cuir chevelu.

Mais, en fait, les lésions décrites sous ce terme imprécis sont assez diverses et c'est seulement la variété néoplasique (correspondant comme certains nævi à une prolifération d'éléments du système nerveux périphérique) que nous allons envisager.

A. L'histoire de l'affection s'est ouverte, avec la communication de JADASSOHN au 9^e Congrès allemand de Dermatologie en 1906. Le dermatologiste de Breslau décrivait « *un singulier plissement, élargissement et épaissement de la peau au niveau de l'occiput* » sans lui donner d'ailleurs un nom spécial. UNNA, l'année suivante proposait celui de « cutis verticis gyrata » et

v. VERESS en 1908 celui de « *cutis verticis striata* », AUDRY en 1909 celui de « *pachydermie occipitale vorticellée* ». En 1913, CALLE publie deux observations sous le nom de « cuir chevelu encéphaloïde ».

Cette multiplicité de termes suffit à établir que, même dans son aspect clinique, l'affection n'est pas identique. Elle représente une hypertrophie du cuir chevelu avec formation de gros plis plus ou moins étendus et profonds. Ces plis sont tantôt disposés en tourbillon (aspect gyroïde), tantôt en lignes sinueuses plus ou moins parallèles et raccordées par des plis secondaires (aspect cérébroïde) rappelant celui de la surface du cerveau. Les lésions sont limitées (mais pas toujours) à un point déterminé du vertex ou de l'occiput mais elles peuvent intéresser la totalité du cuir chevelu ou être unilatérales comme dans le cas d'OPPENHEIM.

« Il est certain, dit CURTIS, que la disposition des plis en stries est plus fréquente que la forme gyroïde, mais un élément reparait dans tous les cas : c'est l'épaississement énorme des téguments, l'hyperplasie fibreuse dont il est impossible de méconnaître l'importance. Les dénominations qui n'impliquent pas ce fait nous paraissent, par cela même, fautives, et AUDRY a été bien inspiré en introduisant dans l'expression française le terme de pachydermie. C'est bien, en effet, un cuir de pachyderme que l'on observe, au point qu'on y casse ses rasoirs après inclusion, et qu'on ne peut même pas y pratiquer des coupes par congélation sur les tissus frais. Les lames les mieux affilées raclent ou sautent par-dessus les fragments congelés sans parvenir à fournir une coupe présentable ; et de ce fait l'étude histologique est particulièrement difficile. Elle n'est possible que par des artifices de technique. »

B. — Un second caractère variable est l'état des cheveux. Dans les premières observations publiées les malades étaient pourvus de cheveux abondants. UNNA insista particulièrement sur leur disposition au sommet des plis où ils simulent celle des poils d'un écouvillon laissant à travers de leur écartement transparaître la peau blanche intacte, qui ainsi se dessine et accentue à travers la chevelure l'orientation gyroïde des plissements.

Les sujets de CALLE, indigènes péruviens, portaient une che-

velure longue pour dissimuler leurs lésions. La persistance des cheveux, leur raideur, leur grosseur, sont signalées dans le plus grand nombre des cas, mais il en existe aussi d'autres avec absence de toute formation pileaire. » (Cas de CURTIS, cas 9 de VERESS, cas 2 de POSPIELOFF, cas de BOGROW).

C. — La nature congénitale est un autre caractère fondamental. Les premières observations s'appliquaient à des adultes : le malade de JADASSOHN avait 40 ans, les trois de UNNA entre 35 et 40 ans, celui de OPPENHEIM 26, d'AUDRY 30, de PELAGATTI 67.

Mais, dans la plupart des cas récents, les lésions apparurent chez des sujets jeunes. Le malade de CURTIS et LEFORT avait 5 ans et on avait constaté à la naissance un épaissement du cuir chevelu de la dimension d'une pièce de 2 francs. Celle de MALLARTIC et OPIN, avait 12 ans, celle de LENORMANT 9 ans et demi.

D. — Les dispositions histologiques sont un élément fondamental du diagnostic. Nous disposons aujourd'hui d'une série d'observations relativement récentes, la plupart inspirées des notions nouvelles apportées par MASSON sur l'origine neurale des nævi pigmentaires cutanés. On avait d'ailleurs reconnu depuis longtemps, surtout en France, le type néoplasique ou nævoïde de l'affection.

MALLARTIC et OPIN (1913) LENORMANT (1921) CIVATTE (d'après l'examen de plusieurs cas de DARIER) avaient conclu que les malformations se développaient sur un terrain naevique et que la lésion elle-même représentait une sorte de nævus géant du cuir chevelu. CURTIS a décrit de véritables malformations du système pilo-sébacé qui soulignent d'une manière frappante la nature congénitale de cette maladie. Nous allons résumer l'histopathologie de la cutis verticis gyrata du type néoplasique ou nævoïde en nous inspirant d'une part de la description précise de CURTIS et d'autre part de la conception, aujourd'hui universellement admise, de MASSON sur le neuro-nævus.

A la coupe d'ensemble d'un gros pli on note l'épaisseur des téguments, l'absence de tissu sous-cutané cellulo-adipeux, la présence de tractus fibreux longitudinaux à disposition rayonnante et, dans leur intervalle, une infiltration néoplasique spéciale, tantôt nodulaire, tantôt diffuse et très polymorphe. On observe, suivant les points, des cellules



Fig. 39. — Cutis verticis gyrata associé à la neurofibromatose. Cas du professeur MARGAROT (de Montpellier). Figure schématisant d'après les microphotos de l'auteur, la topographie des lésions cutanées. A la partie postérieure de la nuque petit nodule de cutis gyrata, sur tout le corps placards et taches pigmentaires, entre les deux omoplates, tumeur assez volumineuse et dure.

polyédriques, des cavités à revêtement endothéliforme, des traînées d'aspect fibroblastique des cellules, pigmentées d'aspect nævique qui, après la nitratisation paraissent en noir opaque. CURTIS n'a pas pu déceler, même après le nitrate, de cellules ramifiées du type langerhansien, mais il souligne l'abondance des mélanoblastes épithéliiformes du type basilaire et des cellules à pigmentation secondaire (cellules tatouées de Masson). Dans le cas de Curtis, il existait une dysembryoplasie de tout le système pilo-sébacé et sudoripare ainsi qu'une aplasie élastique liées l'une et l'autre à la nature congénitale des lésions. La

première expliquait la présence de bourgeons pilaires plus ou moins rudimentaires isolés et séquestrés dans les tissus pachydermiques où ils subissaient une transformation kystique pour être détruits finalement par une réaction macrophagique intense.

CURTIS souligne les points suivants :

1^o Toutes les cellules qui infiltrent le derme de la pachydermie sont des cellules naeviques ; elles sont de nature épithéliale ;

2^o Elles ont la forme et affectent le mode de groupement d'éléments épithéliaux ;

3^o Enfin, si la plupart, sont apigmentaires il en existe çà et là qui conservent ou récupèrent leur caractère de mélanoblastes et portent en elles-mêmes l'indice de leur origine.

L'auteur conclut qu'il s'agit d'un naevo-fibrome offrant un exemple presque schématique de la transformation d'une cellule épithéliale en fibroblaste et de la production du collagène aux dépens de cellules naeviques modifiées.

« Cela se voit déjà dans le naevus et surtout dans les naevo-sarcomes. Mais ici le phénomène est beaucoup plus accentué, plus exclusif de toute autre tendance. Les cellules épithéliales passent directement au type fibroblaste, produisent même des fibrilles avant d'y avoir atteint, et c'est cette production intense de tissu conjonctif jeune qui détermine le caractère essentiel de la maladie, la pachydermie. A côté des naevo-sarcomes il existe donc des naevo-fibromes et la pachydermie vorticellée en est un. »

Notons également l'étude plus récente de JORDAN (1934) chez un jeune homme de 18 ans : lésions cutanées congénitales, neavus géant et nombreux petits naevis en majeure partie pigmentaires et tubéreux, cuir chevelu en partie plissé. Histologiquement, l'auteur souligne la présence de formations à éléments cellulaires imbriqués identiques à celles des neuro-naevi dont MASSON a montré les liens avec les corpuscules tactiles.

C'est par ces caractères histo-pathologiques assez uniformes, bien que spéciaux, de la variété naevoïde qu'on peut aujourd'hui la distinguer des autres variétés de cutis verticis gyrata.

On observe, en particulier dans l'acromégalie ou moins sou-

vent dans le myxoedème et la microcéphalie, un plissement du cuir chevelu simplement lié au développement excessif et anormal des parties molles. Il s'agit là de lésions d'ordre secondaire ou acquis.

Dans d'autres cas, l'examen histologique montre des lésions inflammatoires de caractère assez mal défini et ayant entraîné une sclérose diffuse du derme et de l'hypoderme.

Pour éviter toute confusion, on pourrait réserver le terme de pseudo-cutis gyrata aux lésions de ces deux derniers groupes. Telle semble être l'opinion de JADASSOHN, de FISCHER, de TRUFFI, de WERTHER. JORDAN donne le nom de cutis verticis gyrata aux cas de simple plissement d'une peau normale ou simplement épaissie et celui de pseudo-cutis verticis gyrta aux cas où il existe une lésion pathologique quelconque, par exemple pseudo-cutis verticis gyrata naevique, neurofibromateuse, leucémique, inflammatoire, avec acromégalie, microcéphalie, etc.

E. — Nous en arrivons maintenant au point fondamental *de la coexistence avec la neurofibromatose*. Il existe déjà quelques cas de cet ordre, qui paraissent d'ailleurs correspondre, comme on pouvait *a priori* s'y attendre, à la forme naevoïde.

Ainsi les naevi multiples sont signalés dans les observations de BERON, FISCHER, TRUFFI, VERVIER. Celle de REJKA signale, la présence de taches café au lait, de naevi pigmentaires et d'un fibrome mou du pharynx. Celle de FELDMANN et SKLJAR signale à côté d'un naevus géant du thorax, des taches pigmentaires sur le corps, une atrophie du bras et un agrandissement de la selle turcique. En plus, le père du malade présentait l'aspect classique de la neurofibromatose et la même malformation crânienne. Celle de V. d. VALK concernait un jeune homme de 24 ans atteint de cutis verticis striata et gyrata, de naevi pigmentaires et pilaires, de naevi dépigmentés, d'une tache café au lait à l'épaule gauche, de petits fibromes sur l'épaule droite mais sans tumeurs nerveuses. Histologiquement, les naevi et la cutis verticis gyrata étaient constitués de fibromatose diffuse et de nids cellulaires naeviques.

Dans le cas de MARGAROT la malade présentait sur tout le corps des taches et plaques pigmentées.

IV. — Les Tumeurs des Méninges (fig. 40 à 42)

Elles constituent un groupe spécial dont les caractères polymorphes exigent pour être interprétés un rappel préalable des données embryologiques. Ce court résumé, s'inspire de l'exposé détaillé qu'on trouvera dans le traité des tumeurs d'A. PEYRON ; destiné à paraître sous peu ; nous remercions notre maître d'avoir bien voulu mettre son manuscrit à notre disposition.

La figure (fig. 40) montre la structure relativement simple de la dure-mère et permet de comprendre la diversité des conceptions émises au sujet de l'arachnoïde. Dans l'hypothèse ancienne assimilant l'arachnoïde à une séreuse à deux feuillets, les tumeurs qui en provenaient pouvaient être homologuées à celles des séreuses cœlomiques, articulaires ou péritendineuses. Nous allons voir que les évolutions cellulaires des méningomes, sans contredire ces homologues (et surtout les dernières) sont complexes et spéciales et ne cadrent pas avec la simple assimilation, d'ailleurs inexacte, de la méninge molle à une séreuse. Sa physiologie est en effet spéciale et liée à celle du liquide céphalo-rachidien. S'il n'est pas exact, comme on l'avait cru autrefois, qu'elle soit son lieu de formation, elle joue un rôle important dans sa circulation et ses modifications. Ses nombreuses cavités, malgré leurs cloisons incomplètes, présentent un revêtement continu qui, en dehors des villosités reste relativement imperméable et retient le liquide. Par contre, ses éléments mésothéliaux, ainsi que les cellules fixes du stroma réagissent rapidement comme ceux du péritoine (mais moins vite), à l'introduction d'un corps étranger (bactéries, toxines), par une multiplication suivie de transformation macrophagique. Selon certains auteurs ces phagocytes ou clasmatoocytes proviendraient d'éléments lympho-conjonctifs mobiles et non du revêtement lui-même qui engendrerait plutôt des fibroblastes.

La filtration et l'excrétion du liquide s'effectuent au niveau d'un appareil spécial, les villosités. Les granulations de Pacchioni qui en représentent la variété la plus volumineuse sont constituées par un bourgeonnement ou renflement arachnoïdien qui, par un processus un peu comparable à la placentation

Fig. 40. — Communiquée par PEYRÓN. Montre schématiquement la constitution de la méninge molle, ses rapports avec la dure-mère (granulations de Pacchioni) et les premiers stades de la prolifération des méningoblastes dans la tumeur. *En haut*, la dure-mère ; membrane fibreuse avec quelques cavités vasculaires. Sur la droite, sinus longitudinal supérieur (s) avec une granulation de Pacchioni faisant hernie dans la lumière. Au-dessous en gris, arachnoïde pour laquelle on a schématisé les conceptions successives relatives à sa structure. A gauche (A) théorie classique de Bichat : membrane séreuse à deux feuillets, l'un pariétal accolé à la dure-mère, l'autre viscéral adhérent à la pie-mère (espace sous-arachnoïdien). Au milieu (B), conception moderne. Pas de séreuse à deux feuillets ; sous la dure-mère, membrane conjonctive superficielle de la méninge molle, séparée par places seulement de la précédente, par une fente conjonctive discontinue (espace subdural). *Au-dessous* cavité lacunaire de la méninge molle, à cloisons incomplètes et dans laquelle circule le liquide céphalo-rachidien. Une lame conjonctivo-vasculaire condensée (ancienne pie-mère) est étroitement appliquée à la périphérie du névraxe.

A droite, invasion de la dure-mère et des parois veineuses de ce sinus par une villosité (granulation de Pacchioni). Celle-ci est constituée de méningoblastes particulièrement nombreux (syncytium) et spécialement différenciés au contact de la paroi veineuse. En bas, un vaisseau piemérien pénétrant dans le cerveau et entouré de sa gaine périvasculaire, émanation de la méninge molle.

Dans le tiers moyen, aspect divers du revêtement de la cavité lacunaire (mésothélium des auteurs, a) A gauche, une trabécule avec ses cellules de revêtement dont l'une est en cîneuse ; au milieu réaction cellulaire avec phagocytose de globules rouges et le pigment sanguin. b) A droite, macrophages libres bourrés de débris globulaires. Dans le tiers inférieur à gauche, stade successifs de la prolifération des méningoblastes isolés ou des villosités dans les méninges molles séniles (chez le chat d'après les études de WEED, John Hopkins Hosp. 1, 30, 1920), on a superposé trois nodules provenant de points et d'animaux différents ; le nodule inférieur montre le début de la lésion dégénérative du stroma conduisant à la calcification (en F) d'après MARTIN et DECHAUME) : Hémorragie méningée chez un fœtus ; on voit de dehors en dedans, la dure-mère adhérente à l'ébauche cartilagineuse de la boîte crânienne, la lame méningoblastique qui se clive pour donner l'espace subdural, l'espace sous-arachnoïdien avec l'hémorragie méningée, la condensation pie-mérienne au contact de l'encéphale. En E (RIBBERT) : ébauches cérébrales d'un embryome ovarien ; on reconnaît dans la méninge molle deux formations concentriques.



(MASSON) *vient dissocier* les lames fibreuses de la dure-mère pour entrer en contact avec l'endothélium veineux, en particulier au voisinage du sinus sagittal. C'est par cet appareil spécial que le liquide céphalo-rachidien filtre et élimine des substances dans le sang veineux. Les granulations subissent ultérieurement une transformation collagène analogue à celle des tumeurs méningées. Elles représentent des méningomes en miniature qui se gonflent progressivement et dissocient la dure-mère. Et de fait la *topographie des tumeurs correspond souvent à celle des granulations*. On distingue d'ailleurs le feutrage conjonctif délicat qui leur appartient en propre, des gros tractus fibreux et aponévrotiques dure-mériens de leur périphérie. B. SCHMIDT a reconnu le premier que les tumeurs développées dans la dure-mère étaient le plus souvent issues de la méninge interne comme les granulations.

EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

Considérés d'abord comme d'origine mésenchymateuse banale, les éléments matriciels de la méninge molle ou méningoblastes ont en réalité avec l'ectoderme des liens génétiques pouvant expliquer la coexistence et parfois même la ressemblance de certaines tumeurs avec celles du système nerveux périphérique, notion capitale sur laquelle MASSON et son élève OBERLING insistèrent les premiers. *Toutefois il ne s'agit pas d'une origine vraiment neuro-épithéliale* et on doit faire des réserves sur l'interprétation d'OBERLING qui invoque l'examen d'un embryon de porc de 17 millimètres et conclut à une migration des éléments du névraxe. Or à ce stade le tube neural a déjà commencé sa différenciation spéciale ou neurosponge destinée à engendrer des éléments bien différents des méningoblastes. Et du reste la *membrane limitante externe du tube neural est une formation encore plus précoce* dont la présence serait incompatible avec la migration envisagée par OBERLING. Cette notion de l'origine ectodermique de la méninge molle n'est donc exacte et féconde qu'à la condition de bien préciser qu'il s'agit du blastème annexiel commun issu des crêtes neurales. *C'est à ce stade*

bien plus précoce qu'il faut faire remonter les affinités schwanniennes ou neurogliformes éventuelles des tumeurs si on tient à les expliquer par un simple rappel embryologique (ce qui est d'ailleurs discutable comme nous le verrons). Malheureusement on a employé pour expliquer cette dérivation les termes d'origine neuro-spongiiale ou névroglie qui, d'un point de vue embryologique strict sont insoutenables. Certains auteurs (ROUSLACROIX en France), ont accentué cette erreur dans les divers résumés qu'ils ont donnés des études d'OBERLING. Cette origine annexielle (et non pas neurale) démontrée spécialement par HARVEY et BURR paraît confirmée par certains faits expérimentaux chez les batraciens. En pratiquant des greffes d'ébauches nerveuses embryonnaires, HARRISON a noté que la formation des gaines méningées s'observait seulement dans les cas où la crête avait été greffée en même temps que le tube neural.

En résumé l'embryologie et l'histo-pathologie confirment le dualisme des méninges :

1^o *Dure-mère*. — Purement conjonctive à l'état normal et dans les tumeurs, celles-ci restent d'ailleurs très rares car la plupart des cas sont en réalité issus de la formation suivante.

2^o *Arachnoïde et pie-mère (méninges molles)*. — Ici le blastème initial ecto-mésodermique engendre à la fois des éléments de type conjonctif et vasculaire banal, le revêtement spécial glandulaire ou épithélioforme des villosités, et, même des chromatocytes pigmentaires, rares ou inconstants mais d'un grand intérêt. Il n'y a peut-être pas de tissu dont l'histogénèse montre un caractère aussi marqué de divergence morphologique et presque de métaplasie .

Ainsi s'explique le polymorphisme des tumeurs : le potentiel fibroblastique s'y retrouve dans la plupart des cas plus ou moins accentué : genèse de fibrilles dans une substance fondamentale, collagène ou même dans le cytoplasme (fibroglie). D'autre part les diverses différenciations, pacchionnienne, angioblastique, voire même mélanique, ostéoélastique, adipeuse, etc., peuvent y être esquissées ou sélectionnées avec une variété de formes et sur une étendue parfois considérables.

Dans l'analyse histologique des méningiomes trois doctrines

(également inexactes ou exclusives selon PEYRON se partageaient jusqu'ici les préférences des auteurs.

A. *La plus récente* (En France ROUSSY, CORNIL, LEROUX) invoque (en les exagérant) les phénomènes d'analogie et de convergence avec les neuro-épithéliomes, gliomes et schwannomes, pour admettre un simple retour à un type neuro-spongiol ou névroglie qui, en réalité n'existe pas dans la lignée méningée. Sans doute certaines lésions tératologiques pourraient faire admettre une métaplasie névroglie des méningoblastes, mais il s'agit plutôt de hernies ou d'infiltrations d'éléments cérébraux. D'autre part les apparences névroglies dans les tumeurs méningées et même dans les schwannomes typiques des nerfs ne vont guère au-delà des simples évolutions des tissus de soutien.

C'est le cas, par exemple, pour des éléments allongés faussement assimilés aux cellules de SCHWANN ou pour des fibrilles considérées à tort comme névroglies (d'après leurs affinités pour un colorant isolé) alors qu'on peut en observer d'identiques dans le tissu conjonctif fibreux (fibroglie) ou dans les chordomes (ALEZAIS et PEYRON).

Enfin et surtout la prétendue origine neuro-épithéliale, même en poussant très loin la notion de métaplasie ne saurait expliquer facilement les variétés évolutives suivantes des tumeurs.

1^o Genèse de cavités vasculaires parfois très abondantes (méningomes angiomeux).

2^o *Evolution conjonctive*. — Genèse de substance collagène et calcification. Modalités diverses dans les tumeurs.

a) Sécrétion intracellulaire de boules hyalines ou calcaires.

b) Ordinairement calcification secondaire d'une substance fondamentale amorphe ou fibrillaire constituée aux dépens des fibroblastes ou à leur contact. MALLORY a invoqué le dernier fait en faveur de sa conception purement fibroblastique des tumeurs méningées.

c) Origine accessoire des calco-sphériles aux dépens des endothéliums vasculaires épaissis.

d) *Evolution cartilagineuse ou ostéoblastique*. — Quelques cas exceptionnels de chondromes et d'ostéomes des méninges molles.

e) *Evolution adipeuse ou lipomateuse.* — Cas également excep-



Fig. 41. — Communiquée par PEYRON. Montre *en haut*, d'après WEED, de petites plaques osseuses observées chez l'homme, en contact avec la dure-mère et au niveau des granulations de Pacchioni, près du sinus longitudinal supérieur. On reconnaît à la périphérie du nodule ossifié, les axes conjonctivo-vasculaires des villosités avec leur revêtement méningoblastique plus ou moins épaissi, suivant les points. *En bas et à gauche*, vue d'ensemble d'un lipome de la méninge molle; stroma en noir. *A droite* mélanome primitif de la méninge molle, topographie alvéolaire avec éléments globuleux de type nævique; au centre, on voit un vaisseau.

tionnels mais intéressants de tumeurs de type par à structure homogène.

B. ORIGINE ENDOTHÉLIALE. -- Longtemps acceptée mais avec de grandes divergences, les uns soutenant l'analogie avec les tumeurs des séreuses (d'après les pseudo-globes ou perles endothéliales), les autres admettant l'origine vasculaire, par exemple origine endo ou périthéliale de calcosphérites.

MALLORY combattit cette opinion en soutenant : 1^o l'impossibilité pour les endothéliums d'élaborer de la réticuline ou du collagène (opinion en réalité trop absolue) ; 2^o la nature purement fibroblastique du revêtement arachnoïdien (opinion aujourd'hui écartée). C'est beaucoup moins pour ces raisons discutables que d'après l'ensemble des évolutions cellulaires que le terme d'endothéliome est ici impropre.

C. ORIGINE FIBROBLASTIQUE PURE OU BANALE. — Elle a été soutenue par de nombreux auteurs mais avec des variantes. Les uns ajoutent au type précédent une variété conjonctive distincte (théorie dualiste), les autres, en particulier MALLORY, considèrent que les éléments néoplasiques présentent d'une façon générale, les apparences et les aptitudes biologiques du simple fibroblaste (théorie uniciste). Malgré l'autorité du pathologiste américain cette doctrine doit être écartée, elle a contre elle.

1^o La loi générale de l'embryologie des tumeurs, suivant laquelle les évolutions néoplasiques restituent toujours les divers caractères embryonnaires fœtaux du tissu matriciel. Si les méningomes n'étaient que de simples fibroblastomes, leurs évolutions spéciales qui font précisément défaut dans les sarcomes et fibromes du tissu conjonctif banal, seraient inexplicables :

2^o Une série de particularités histologiques, par exemple, l'aspect épithélial et surtout l'évolution pigmentaire mélanique que nous allons retrouver plus loin.

Mais le point faible de chacune des trois théories précédentes apparaîtra encore mieux lorsque nous aurons envisagé les diverses variétés histologiques des méninges.

I. — VARIÉTÉS HISTOLOGIQUES

A. MÉNINGOME ÉPITHÉLIAL PUR. — (Variété neuro-épithéliale de certains auteurs).

Éléments polyédriques ou globuleux à limites nettes dessinant parfois une mosaïque épithélioforme ou endothélioforme et groupés en alvéoles massifs et irréguliers. Dans l'intervalle, stroma conjonctif vasculaire à noyaux plus petits. Mitoses rares, parfois formations plurinucléées. Dispositions syncytiales (vacuoles, ponts intercellulaires qui peuvent d'ailleurs coexister avec les précédents. Le terme de neuro-épithéliome et surtout l'assimilation au neurosponge envisagée par certains auteurs ne nous paraissent pas justifiés. Il suffit en effet de comparer ce type néoplasique aux corps de Pacchioni ou simplement au revêtement méningé normal du filum terminal chez le fœtus pour en saisir les homologies.

Noter la disposition concentrique des éléments néoplasiques au centre des boyaux d'aspect épithéliomateux, il en résulte des pseudo-globes épidermiques centrés par une flaque de collagène qui peut se calcifier, formant alors une calcosphérite.

B. MÉNINGONEURINOME. — C'est la variété gliomateuse de certains auteurs. En fait elle offre de simples analogies avec la lignée schwannienne, surtout par son polymorphisme.

a) *Éléments fusiformes* à corps aplati, ondulé ou imbriqué, cytoplasme fibrillaire, topographie alvéolaire rubannée ou même festonnée. Les dispositions palissadiques typiques font défaut, apparence périthéliale dans les zones de nécrose, collagène intercellulaire ordinairement rare et difficile à imprégner.

b) *Zones réticulées ou syncytiales.*

Différent du type précédent par leurs noyaux sphériques plus petits et plus nombreux. Substance interstitielle d'aspect variable dense ou vacuolisée, œdémateuse ou muciforme. Certains auteurs prennent comme exemple typique de méningoneurinome, associant les caractères de ces deux variétés, la tumeur des nerfs optiques décrite sous des noms divers : myxome, myxogliome, névrôme).

C. MÉNINGOMES DE TYPE CONJONCTIF. — 1^o Tissu lâche ou myxoïde à cellules étoilées, variété reconnue par BAILEY, très rare mais d'un grand intérêt parce qu'elle reproduit l'aspect d'un blastéma mésenchymateux.

2^o Variété fibroblastique.

Même architecture que dans le méningeome mais avec de la fibrogliose, une trame interstitielle plus riche en fibrilles de nature collagène ou élastique.

En fait tous ces caractères de différenciation restent moins marqués que dans le tissu conjonctif adulte et ses tumeurs. MALLORY est donc fondé à dire que le méningoblaste arachnoïdien est moins différencié que celui de la dure-mère, mais ceci n'est exact que pour la fonction de soutien et non pour la physiologie spéciale des méninges molles. La trame fibreuse dure-mérienne et même le revêtement endothéliforme (d'ailleurs discuté) de l'espace subdural ne participent guère à la fonction physiologique spéciale de ces dernières.

Quoi qu'il en soit le méningoblaste dédifférencié se comporte comme un fibroblaste plus ou moins sarcomateux sans qu'il soit nécessaire d'invoquer une métaplasie. *Cette notion très importante que MASSON fut le premier à souligner reste encore méconnue ou contestée par certains auteurs qui décrivent à part comme sarcomes ou fibrosarcomes vrais du tissu conjonctif de la méninge molle, des tumeurs représentant simplement un type dégradé ou dédifférencié du méningome.*

La substance collagène se dépose et s'accroît à l'état amorphe écartant et noyant les corps cellulaires ; ce processus rappelle une évolution également observée dans les corps de Pacchioni et il est souvent complété par la calcification.

Citons comme variétés exceptionnelles mais d'un grand intérêt théorique : le lipome et l'ostéome. Ce dernier issu de l'arachnoïde ne doit pas être confondu avec l'ostéome dure-mérien. Il s'agit toujours d'une ossification membraneuse sans cartilage.

D. MÉNINGOME ANGIOBLASTIQUE. — Il faut distinguer :

a) l'angiome congénital simple, caverneux ou calcifié coïncidant souvent avec des lésions analogues (cutanées ou intracérébrales ou même des malformations diverses.

b) L'endothéliome ou angioblastome proprement dit, qui

peut se greffer sur le précédent et qui est parfois difficile à distinguer d'un sarcome à cavités sinusoides.



Fig. 42. — *En haut* : topographie des lésions cutanées dans le cas de BJORNBOE. Neurofibromatose avec d'innombrables petits nævi pilifères et des névromes plexiformes probables dans la région fessière. Dans la région sacro-lombaire les zones næviques montrent la topographie en maillot de bain.
En bas : Envahissement du tissu cérébral par la mélanose méningée.

c) La simple dilatation plus ou moins localisée des vaisseaux préexistants dans une tumeur méningée de type variable.

Le second type et le plus intéressant en raison de sa tendance à la malignité et de ses caractères histologiques (reticulum abondant mais à fibrilles de collagène rares ou absentes). Ces der-

niers sont importants pour la question des endothéliomes sanguins. On retrouve parfois ici les éléments multinucléés, mais *jamais l'évolution leuco ou érythropoïétique des endothéliomes du foie*, argument à invoquer en faveur du caractère régional des ébauches angioblastiques, vraisemblablement dérivées ici du blastème initial ecto-mésenchymateux.

E. MÉLANOSE ET TUMEURS MÉLANIQUES. — Nous disposons actuellement d'un nombre assez considérable d'observations de mélanose méningée avec transformation néoplasique plus ou moins avancée et de topographie variable, tantôt localisée, tantôt diffuse. L'étude la plus récente, celle de BJÖRNEBOE, les groupe comme suit :

Groupe 1. — 13 cas limités aux leptoméninges.

VIRCHOW, KIEL, THOREL, FOOT (2) ESSER, STOERK, MATZDORFF, HEILMANN, BELL, BOESCH, KRAFT, ROKITSKY.

Groupe 2. — 21 cas intéressant à la fois la substance nerveuse et les leptoméninges :

SCHOPPER, BERBLINGER, POL, FARNELL, de BLASI, WEIMANN, NEUBINGER, HASSIN, JAKOB, LACKERBAUER, BAUMECKER, GARCIN, HAMILL, STERNBERG, GRAHL, OBERNDORFER, MACLACHLAN, LUA, BJORNEBOE.

Groupe 3. — 3 cas localisés à la substance nerveuse :

PICK, MINELLI, KOELICHEN, SCHMID.

Groupe 4. — 2 cas sont limités à la dure-mère :

BOIT, LINDBOM.

Il ne saurait être question de classer ces diverses observations suivant le degré et le caractère de la prolifération dans les divers cas. Mais il faut souligner qu'on y a retrouvé d'autres lésions en général congénitales, du système nerveux central : syringomyélie (HAMILL, HOELICHEN), sclérose multiple (BOESCH) et beaucoup plus souvent des lésions de neurofibromatose cutanée plus ou moins complète .

Ainsi, dans le cas célèbre de BERBLINGER, une zone nævique montrait une neurofibromatose cutanée des nerfs sous-jacents. Le cas de BJÖRNEBOE emprunte un intérêt particulier à la coïncidence d'innombrables nævi pilifères avec des névromes plexiformes probables dans la région fessière ? Ce cas, dont nous avons reproduit schématiquement la topographie dans la

fig. 42 est véritablement unique et, parmi les observations anciennes, on n'en trouve que 4 qui lui soient comparables (ROKITANSKY, GRAHL, OBERNDORFER, MACLACHLAN). Deux de ces observations signalent, comme celle de BJÖRNEBOE, la topographie en maillot de bain des zones næviques. De nombreux cas sont associés à des nævi cutanés : 6 cas très marqués : GRAHL, OBERNDORFER, ROKITANSKY, BERBLINGER, MACLACHLAN, LUA ; 7 cas moins marqués : SCHOPPER, POL, LINDBOM, WEIMANN, ESSER, HEILMANN, FARNELL.

Dans les récentes observations certains auteurs ont naturellement essayé d'appliquer à l'interprétation les données de MASSON, sur l'origine nerveuse. Ils ont cherché, comme FOOT, dans les mélanomes cutanés, à mettre en évidence, par la méthode de BIELSCHOWSKY, ou celles qui en dérivent, des neurofibrilles. BJÖRNEBOE n'a pu en déceler et fait d'ailleurs des réserves sur les résultats obtenus par FOOT. Il conclut que si la conception de MASSON pouvait s'appliquer aussi aux tumeurs mélaniques du système nerveux central on comprendrait mieux les cas de BERBLINGER, GRAHL, OBERNDORFER, MACLACHLAN. En effet, ces cas présentaient tous une pigmentation brun-noir symétrique du cerveau à côté de nævi cutanés étendus. Il est probable, et les trois premiers auteurs ci-dessus l'admettent, que les cellules pigmentaires du cerveau, dans ces cas, sont d'origine neuro-épithéliale.

A vrai dire, cette néoformation pigmentaire des méninges (mélanose et mélanomes) qui, par l'intermédiaire de la pie-mère, s'étend facilement dans le tissu nerveux pour donner des nodules en apparence primitifs, ne nous paraît pas aussi difficile à expliquer qu'il le semble au premier abord. Il n'est peut-être pas nécessaire d'invoquer ici l'évolution mélanoblastique, d'ailleurs bien établie en certains points, des éléments du névraxe, (cellules nerveuses ou névrogliales) ; le potentiel mélanoblastique de la lignée méningée reste d'ordre plutôt schwannien. Il est virtuel chez l'homme, mais se manifeste plus nettement dans les méninges de certains animaux, ainsi qu'à l'état tératologique dans les embryomes (par exemple ceux de l'ovaire) où l'on trouve parfois des chromatophores dans les méninges à la périphérie des ébauches cérébroïdes.

L'innervation des méninges a fait l'objet d'études spéciales parmi lesquelles il faut citer celle de STÖHR (*Ztsch. f. Anat.*, 1922, Bd 64), qui observa, en particulier, les corpuscules de MEISSNER, et celle de CLARKE (*J. of Comparative Anat.* août 1931 vol. 53). Ce dernier décrit, outre les filets nerveux accompagnant les vaisseaux sanguins, des fibres nerveuses provenant de la moelle et des racines des nerfs périphériques. Enfin un histologiste russe (SNESSAREW) a mis en évidence, à la périphérie de fibrilles nerveuses, des cellules pigmentaires disposées en réseaux. Elles correspondraient, en somme, par leur topographie et peut-être par leur histogenèse, à la glie périphérique ou schwannienne. Cet auteur reprend, précisément, l'hypothèse de STÖHR, suivant laquelle les terminaisons et corpuscules nerveux de la pie-mère joueraient un rôle dans la régulation de la tension cérébrale et de la température locale.

V. — Lésions de la choroïde (fig. 43 - 44)

Ses modifications signalées dans une série d'observations de neurofibromatose paraissent assez variables : épaissement simple, fibrome, hyperplasie des éléments pigmentaires, petits nodules localisés de teinte claire, amas de cellules ganglionnaires, etc... En fait, *ces aspects divers représentent ordinairement les phases distinctes d'un même processus* de prolifération schwannienne, ainsi que vient de l'établir, dans un mémoire fondamental, le professeur BERGER (de Québec).

Cet auteur vient d'observer avec VAILLANCOURT, chez un enfant de 14 mois, d'aspect par ailleurs normal, un syndrome buphtalmique qui nécessita l'énucléation du globe oculaire. A l'examen histologique la choroïde offrait un aspect pathologique, un épaissement considérable dû à la présence d'un tissu néoplasique composé d'une part d'amas cellulaires et de l'autre d'éléments fasciculés, réticulés ou corpusculaires, parsemés de cellules pigmentées. Les amas cellulaires appartiennent les uns au type schwannien, les autres au type nerveux ganglionnaire. Les zones réticulées ou fasciculées représentent une néoformation schwannienne parfois syncytiale. On y retrouve par places des éléments cylindre-axiles, des cellules pigmentées beaucoup plus nom-

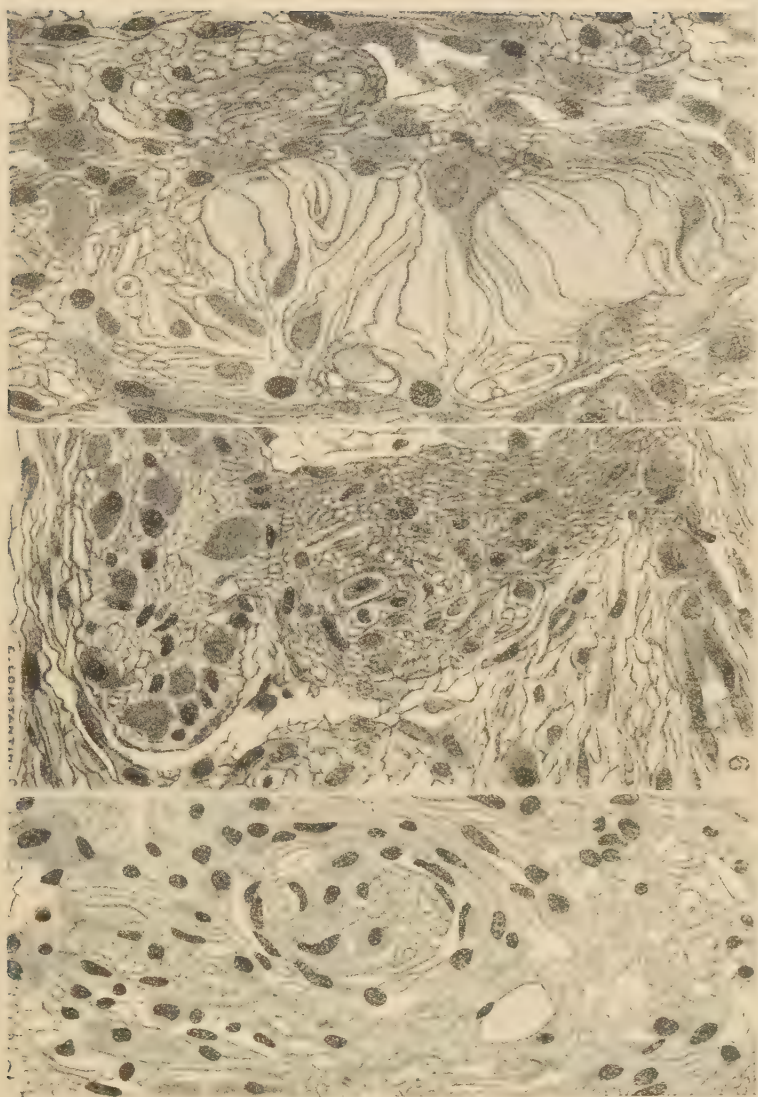


Fig. 43. — Reproduit, d'après les planches coloriées de BERGER et VAILLANCOURT, quelques dispositions de leur cas de ganglioneuro-nævus de la choroïde chez un enfant. Dans le tiers supérieur, on voit un corpuscule sensoriel relativement simple entouré de cellules mélaniques et en continuité avec des éléments tubuleux. Au milieu on voit deux faisceaux schwanniens partiellement anastomosés, mais à des stades évolutifs différents celui de gauche montre des cellules pré-ganglionnaires et des cellules schwanniennes jeunes ; quelques-unes sont peut-être des cellules matricielles à la fois neuro et lemmoblastiques.

Dans le tiers inférieur, aspect plexiforme d'éléments néoplasiques tubuleux coupés dans tous les sens. Au milieu, petit faisceau coupé transversalement dans lequel les éléments cylindraxiles sont particulièrement nets, presque toutes les cellules schwanniennes sont mélanogènes.

breuses que dans la choroïde normale et enfin des formations corpusculaires ou concentriques résultant de la différenciation d'éléments schwanniens identique à celle mise en évidence par MASSON dans les neuro-nævi.

Le schéma de BERGER que nous reproduisons (fig. 44) montre bien le polymorphisme évolutif de cette curieuse tumeur ; elle représente un ganglio-neuro-nævus, type histologique qu'on peut rattacher au neuro-nævus de MASSON. En effet ce dernier auteur (observation récente et inédite) vient de mettre en évidence, dans un cas de neuro-nævus cutané, des cellules ganglionnaires de type sympathique. L'étude fondamentale de BERGER et VAILLANCOURT a donc un double intérêt, elle confirme les données de MASSON sur le polymorphisme évolutif de la lignée schwannienne et d'autre part elle met en évidence une tendance évolutive restée jusqu'ici méconnue ou mal interprétée dans une série d'observations antérieures de neurofibromatose oculaire.

Les plus importantes sont les suivantes :

COLLINS et SNELL (1903). Névrome plexiforme de la région temporale, de l'orbite, des paupières, du globe oculaire, les nerfs ciliaires intra et extra-sclérotiques sont épaissis par une prolifération endo-neurale. La choroïde épaissie montre une prolifération conjonctive parsemée de cellules pigmentées.

COLLINS et BATTEN (1905). Neurofibrome intéressant le globe et la paupière. Lésions choroïdiennes semblables mais en plus nombreux corps ovoïdes représentant des organes terminaux. COLLINS conclut de ces deux cas que tous les segments des nerfs ciliaires peuvent être atteints par la neurofibromatose qui, suivant les cas, frappe les gros troncs ou simplement les filaments ou organes terminaux.

SUTHERLAND et MAYON (1907) ont étudié une neurofibromatose de la 5^e paire avec buphtalmie et atteinte des nerfs ciliaires.

KOMOTO et MURAKAMI (1913) décrivent une hyperplasie choroïdienne correspondant également au tissu des nerfs ciliaires.

KNIGHT (1925) observe chez une fillette de cinq ans une hyperplasie analogue à celle du cas de BERGER par sa localisation à la choroïde, la présence de cellules ganglionnaires et de corpuscules.

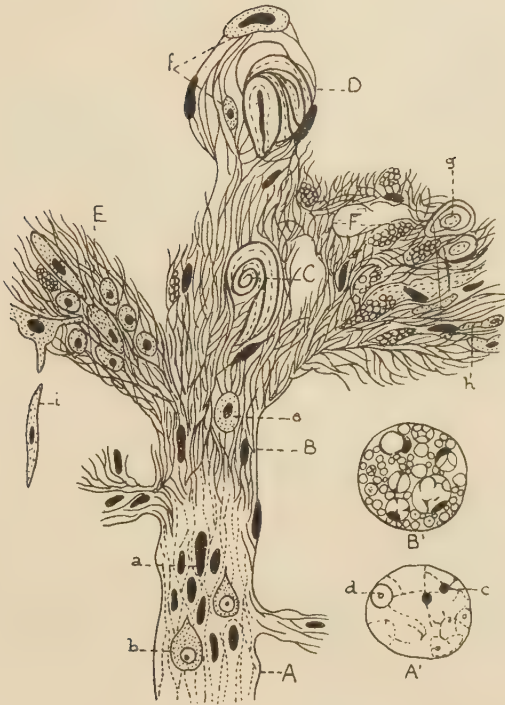


Fig. 44. — Schéma de BERGER montrant les évolutions cellulaires dans la tumeur précédente. Les éléments schwanniens, purement protoplasmiques, sont en traits brisés ; ceux doublés de gaines collagènes en traits pleins.

- A. Coupe longitudinale du système schwannien très jeune, encore purement protoplasmique, *a*) noyaux schwanniens constituant un centre de prolifération neuroblastique ; *b*) cellules ganglionnaires.
- A'. Coupe transversale de la même région ; les unités tubuleuses commencent par se cloisonner et évoluent vers la constitution de tubes plus petits dont les lumières sont anastomosées les unes avec les autres ; *c*) noyau schwannien, *d*) cylindre axe.
- B. Coupe longitudinale d'une région où le syncytium schwannien s'est doublé d'une membrane collagène. Les noyaux schwanniens sont moins nombreux, *e*) quelques cellules schwanniennes contiennent du pigment mélanique.
- B'. Coupe transversale correspondante : le cloisonnement a abouti à la formation de tubes complets ; quelques-uns sont en voie d'achèvement.
- C. Ébauches d'évolution foliacée du syncytium schwannien.
- D. Corpuscule sensoriel dont certaines cellules (*f*) sont mélanogènes.
- E. Evolution mélanogène prépondérante des cellules schwanniennes ; certaines cellules (*i*) peuvent se libérer du complexe nerveux.
- F. Disposition plexiforme avec ébauches de corpuscules (*g*) et cellules schwanniennes (*h*).

FRIENDENWALD (1932) a publié un névrome plexiforme de la choroïde avec buphtalmie et formations corpusculaires.

NITCH, dans son mémoire de 1929 avait fait lui aussi des constatations intéressantes sans entrevoir lui non plus l'ensemble du processus que BERGER a élucidé. Son premier cas (femme de 20 ans) montre une neurofibromatose localisée exclusivement à l'œil (hyperplasie et neurofibromatose des nerfs ciliaires postérieurs, néoplasie choroïdienne diffuse avec cellules ganglionnaires, hyperplasie du nerf optique intéressant la gaine périphérique. Le 2^e cas, homme de 21 ans, montre une héli-hypertrophie congénitale de la face, neurofibromatose cutanée avec plis dans la région temporale, génienne et palpébrale, nodules multiples sur l'abdomen et la région du coude, le globe oculaire augmenté de volume montre dans la choroïde un épaississement général correspondant à une prolifération neurofibromateuse mêlée d'éléments ganglionnaires et mélaniques ; certains nodules foncés rappelant des *nævi*. L'association, comme dans les deux cas précédents de l'hydrophthalmie et des lésions neurofibromateuses unilatérales de la face, a d'ailleurs été souvent notée.

NITCH remarque que la seule observation superposable à son second cas est celle de HEINE-MAUS, dans laquelle la rétine et la choroïde étaient occupées par un tissu fibrillaire disposé en cordons ou en tourbillons et renfermant des cellules ganglionnaires. On observe en outre une lacune osseuse considérable dans toute l'étendue de l'orbite gauche.

En résumé les cas de HEINE et de NITCH qui avaient échappé au mémoire de BERGER doivent également être rapprochés de ceux que le pathologiste de Québec avait groupés. Nous disposons ainsi d'une série de documents du plus haut intérêt pour les homologues des neuro-*nævi* de la choroïde avec ceux de la peau.

VI. — Localisations viscérales spéciales pouvant coïncider avec la neurofibromatose

Les névromes et carcinoïdes appendiculaires (fig. 45)

MASSON, au cours de ses études sur les cellules argentaffines et leurs tumeurs, a mis en évidence la fréquence (jusqu'alors insoupçonnée) et l'intérêt clinique des petits névromes des

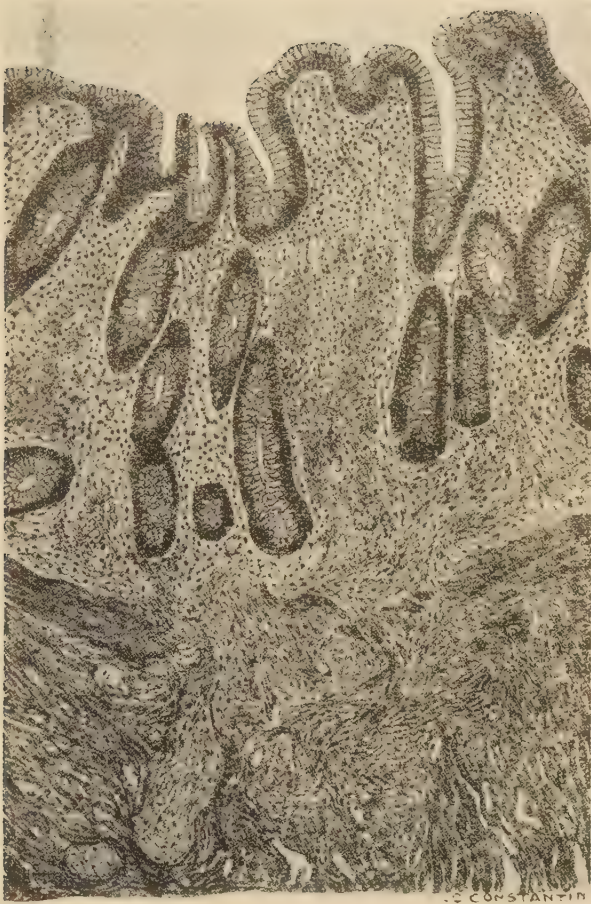


Fig. 45. — Empruntée à Masson (*J. of. Pathol.*, 1930, t. 6, p. 11. Montre, dans un appendice, la disposition histologique d'un névrome diffus distendant la sous-muqueuse, refoulant l'épithélium (*en haut*) et dissociant la muscularis mucosæ (*en bas*).

Muqueuse épaissie, oedémateuse, cryptes élargies et tortueuses (lés filets nerveux ne sont pas visibles sur cette vue d'ensemble). Cette lésion correspond au début de l'hyperplasie du complexe musculo-nerveux de l'appendice, qui se traduit, dans les cas avancés, par l'augmentation du volume de l'organe. Masson a montré que l'hyperplasie peut intéresser à la fois les plexus nerveux de Meissner et d'Auerbach (ganglions et fibres, la musculature et les glandes. Les aspects de cette figure se retrouvent dans des cas décrits depuis longtemps comme neurofibromatose ou ganglioneuromes, mais il existe des différences étiologiques: Les cas de ce dernier groupe ont été considérés comme des malformations congénitales très rares, alors que les lésions relativement fréquentes étudiées par Masson proviennent, selon lui, de processus inflammatoires plus ou moins chroniques ou prolongés.

plexus intestinaux. Renvoyant pour l'étude détaillée de la question à la série de ses travaux, nous allons nous borner à l'essentiel. MASSON vient de donner récemment, dans le *Traité d'histopathologie nerveuse* de Penfield un exposé d'ensemble reproduisant quelques-unes de ses figures les plus démonstratives. Il y décrit d'abord la simple hyperplasie du complexe musculo-nerveux, intéressant primitivement les nerfs et secondairement les faisceaux musculaires lisses, de la *muscularis mucosæ* et de la sous-muqueuse, faisceaux dont il a mis en évidence les connexions anastomotiques avec ceux de la couche musculaire circulaire. Cette hyperplasie dans laquelle les plexus meissnériens sont seuls frappés détermine d'abord un épaissement de la sous-muqueuse, puis dans un second stade elle constitue de véritables névromes, tantôt diffus, tantôt localisés et multiples (jusqu'à 40 sur la même coupe) qui refoulent ou dissocient les glandes de LIEBERKUHNS. A un stade plus avancé le plexus périphérique d'Auerbach est lui-même intéressé et l'épaisseur de la tunique musculaire peut alors atteindre 4 ou 5 fois le chiffre normal. Là lumière appendiculaire se rétrécit et s'oblitére. L'organe est tantôt réduit de volume, tantôt hypertrophié. Les auteurs allemands avaient déjà décrit des cas de gigantisme appendiculaire, désignés comme ganglioneuromes ou comme neurofibromatose appendiculaire (OBERNDORFER, 1921), (SCHMINCK, SCHULTZ, (1922). Leur interprétation et surtout celle de leurs liens respectifs sont devenus très claires, grâce aux études de MASSON qui ont été confirmées depuis sur la plupart des points par de nombreux auteurs (BARTH, Hosoi, etc.).

Dans le cas d'OBERNDORFER l'appendice présentait une hypertrophie très marquée, à la fois anatomique et histologique (16 cm. de longueur, hypertrophie de toutes les assises, prolifération nerveuse avec cellules ganglionnaires. Dans le petit méso-appendiculaire, nombreux troncs nerveux épaissis atteignant jusqu'à 1 centimètre de diamètre. Le malade offre sur tout le corps, à l'exception du visage, des mains et des pieds, des petites tumeurs et des taches pigmentaires ; état intellectuel plutôt fruste. Lésion idem de neurofibromatose chez son frère et chez sa mère.

Cas de SCHULTZ. Appendice de 3 centimètres, très dur, de la gros-

seur du petit doigt, lumière presque complètement oblitérée, épaississement de la sous-muqueuse et de la musculuse : ganglioneurome avec prolifération schwannienne. Pas de neurofibromatose cutanée.

Cas d'Hosoi. L'étude minutieuse de 344 appendices dans le service de chirurgie de la Nouvelle-Orléans, a permis à l'auteur japonais de trouver 194 névromes soit 56,7 %, la proportion des appendices oblitérés était de 48 %. Le lien de l'oblitération et du névrome est établi par la proportion différente de ces derniers, 70 % dans les appendices oblitérés, 31 % dans les appendices ouverts. Hosoi dans son étude critique rappelle les importantes recherches d'ASKANAZY mettant en évidence le développement secondaire de névromes cicatriciels avec cellules ganglionnaires (3 cas) dans la paroi des ulcères gastriques (1921). Plus récemment (1934) OKKELS a repris l'étude de ces hyperplasies névromateuses d'après l'examen de 34 ulcères gastriques. Enfin HAMPERL (1928) chez un homme de 62 ans souffrant depuis 20 ans de lithiase biliaire (calculs dans la vésicule et le cholédoque) a trouvé des névromes de la paroi analogues à ceux que nous venons d'étudier dans l'appendice.

Ces névromes qui sont, suivant les cas, purement schwanniens, ou accompagnés d'éléments ganglionnaires, peuvent montrer d'autre part des cellules argentaffines. Cette constatation fut faite simultanément par MARESCH et MASSON (1921) ; et ce dernier, après des recherches minutieuses a pu donner une explication satisfaisante de la présence de ces éléments argentaffines *dont il avait individualisé les tumeurs de type glandulaire pur* en 1914. Ces petites néoplasies avaient été décrites en 1907 par OBERNDORFER sous le terme carcinoïde, destiné à exprimer leur caractère ordinairement bénin, en dépit des apparences carcinomateuses fréquentes. KROMPECHER avait essayé, bien à tort, de les rattacher à son groupe des épithéliomes baso-cellulaires et OBERNDORFER y avait mis en évidence la présence de granulations chromaffines. SALTYKOW en raison de leur structure glandulaire avait envisagé leur origine aux dépens du pancréas et surtout d'îlots endo-endocrines hétérotopiques. Un auteur russe EHRLICH avait également reconnu dès 1914, les rapports des carcinoïdes avec les nerfs et les considérait comme des *formes indifférenciées des névromes ou même des paragan-*

gliomes (qui venaient alors d'être individualisés par ALEZAIS et PEYRON). MASSON, dans ses études avec GOSSET mit le premier en évidence le lien génétique des tumeurs avec une variété cellulaire spéciale occupant les glandes de LIEBERKUNH. Dans une seconde série de recherches portant sur des milliers de pièces opératoires d'appendices, MASSON put établir avec précision le lien des névromes avec les carcinoïdes. au début ; *ces derniers ne s'observent jamais dans les glandes de LIEBERKUNH elles-mêmes* mais dans les nerfs et surtout dans les petits névromes axiaux des appendices oblitérés.

BARTH (1929) vient d'étudier un cas curieux dans lequel le névrome montrait par places des petits carcinoïdes microscopiques. A l'état normal la cellule argentalline fait partie du revêtement lieberkühnien dont elle représente une différenciation spéciale, exocrine selon les uns, endocrine selon MASSON (en raison de ses rapports avec des capillaires situés à la base de la glande). La dérivation embryologique aux dépens de l'endoderme intestinal ne laisse aucun doute, pas plus chez l'homme que chez les animaux. L'origine sympathique ou paraganglionnaire envisagée par EHRLICH est inacceptable pour deux raisons : *a)* les vésicules glandulaires caractéristiques, si bien décrites par MASSON font défaut dans le tissu paraganglionnaire adulte et ses tumeurs ainsi que dans les sympathomes embryonnaires découverts et décrits par A. PEYRON ; *b)* l'hypothèse de l'origine pancréatique langerhansienne doit également être écartée pour certaines raisons dont la plus simple est que les tumeurs des îlots offrent des caractères histo et surtout physiopathologiques (hypoglycémie) bien différents.

L'interprétation de MASSON est dès lors la suivante : A l'état normal les cellules argentallines naissent dans les glandes de Lieberkühn et peuvent émigrer dans les nerfs des plexus muqueux péri-glandulaires où on les retrouve noyés dans le syncytium schwannien. Lorsque l'appendice a été le siège d'une inflammation (après une crise, même légère) leur nombre devient considérable. Par contre elles restent rares dans la muscularis mucosae. Cet accroissement, ainsi localisé au voisinage des culs de sac glandulaires est l'indice de leur genèse initiale aux dépens de ces derniers. MASSON a pu suivre les divers stades

particulièrement difficiles à saisir, de ce processus de bourgeonnement suivi de migration dans les plexus adjacents. Il a pu, dans un cas, compter jusqu'à 600 bourgeons sur l'ensemble des coupes sériées de l'appendice. Une fois émigrés dans les nerfs, ces éléments argentaffines subissent des transformations variables.

A. EVOLUTION NEURO-ENDOCRINE. — Se traduit par l'élaboration de nodules de graisse que le tissu nerveux semble absorber rapidement. Dans ces amas cellulaires à fonction neurocrine, on observe la tendance à la réapparition d'une cavité centrale correspondant à la lumière intestinale, le pôle périphérique des cellules éliminant dans le nerf les granulations osmiophiles.

B. TRANSFORMATION SCHWANNIENNE OU MÊME NERVEUSE GANGLIONNAIRE. — Elle est également envisagée par Masson qui souligne toutefois la difficulté de leur démonstration rigoureuse. Cette reconstitution patiente de la topographie et du cycle évolutif des éléments argentaffines permet l'interprétation des appendices pathologiques.

Au premier stade le bourgeonnement de la paroi lieberkuhnienne, dans les plexus contigus, entraîne un hyperneurogenèse de ces plexus péri- ou sous-glandulaires, la multiplication et l'hypertrophie des fibres nerveuses engendrant des neuromes multiples disséminés. Au cours de ce processus les cellules argentaffines paraissent se raréfier dans le tissu névromateux parce que la croissance interstitielle de ces derniers les isole progressivement (Masson estime d'ailleurs que cette poussée serait dominée plus spécialement par la présence d'éléments argentaffines du type nerveux ganglionnaire). Le mode d'oblitération de ces appendices névromateux s'effectue très lentement en partant de leur sommet et n'est nullement lié à l'ulcération de la muqueuse qui conduit d'ailleurs également mais moins souvent, à la sclérose cicatricielle des appendices.

Ainsi constitués ces névromes sont parfois des ganglioneuromes mais ils sont le plus souvent aneuritiques. *Leur assimilation aux schwannomes ou neurinomes purs du type Verocay n'est*

pas admise par MASSON en raison de l'absence ici de certains caractères de ces derniers (par exemple les noyaux palissadiques). A noter enfin que la régression ou involution assez fréquente du tissu schwannien se traduit par des infiltrations plus ou moins localisées d'éléments lymphoïdes.

Tels sont, succinctement exposés, le cadre et les variétés histopathologiques de ce qu'on peut appeler la neurofibromatose appendiculaire. MASSON donne à la fin de son exposé du *Traité de Penfield* deux schémas soulignant les caractères distinctifs entre les deux variétés ou stades qu'il décrit, hyperplasie simple du complexe musculo-nerveux et névrome à cellules argentaffines d'autre part. L'ensemble l'a conduit à des interprétations qui ont pu paraître paradoxales à beaucoup de pathologistes parce qu'elles impliquent une révision des conceptions jusqu'ici admises sur l'anatomie et l'histologie générales du système nerveux périphérique. On est obligé, selon MASSON, d'accepter l'une ou l'autre des deux hypothèses suivantes :

1^o La simple migration de cellules argentaffines des glandes intestinales dans les plexus nerveux. Ce processus de neurocrinie serait assez voisin de celui qu'offre l'hypophyse (migration des cellules du lobe glandulaire dans le lobe nerveux). VAN CAMPENHOUT a de même reconnu dans le pancréas l'infiltration temporaire des nerfs sympathiques par certains îlots endocrines. Il suffit de rappeler les formations endocrines intéressantes, mais d'origine discutée, décrites par BERGER comme glandes sympathicotropes dans le plexus nerveux des hiles ou pédicules de l'ovaire et du testicule. Et MASSON note que dans aucun des exemples précédents le tissu nerveux ne montre la prolifération réactionnelle curieuse des plexus appendiculaires.

2^o Reste alors l'hypothèse, évidemment hardie, assimilant l'endoderme à une placode neuro-ectodermique telle que celle qui engendre la muqueuse olfactive. Le bourgeonnement de glandes de LIEBERKUHN engendrerait simultanément des éléments de type schwannien et même ganglionnaire en même temps que les cellules argentaffines endocrines, ces dernières représentant par rapport aux précédentes une lignée annexielle endocrine et trophique comparable à celles des paraganglions dans le système nerveux sympathique.

Dans cette conception ces névromes appendiculaires à éléments argentaffines, sur lesquels s'exercent depuis quelques années les recherches de nombreux pathologistes, représenteraient les ganglioneuromes d'un neuro-endoderme et les tumeurs carcinoïdes observées isolément seraient les homologues des paragangliomes surrenaux, carotidiens et sympathiques individualisés par ALEZAIS et PEYRON.

En résumé nous trouvons dans l'intestin et plus spécialement dans l'appendice, une série intéressante de lésions du tissu nerveux périphérique *allant de la simple hyperplasie, parfois post-cicatricielle, à la tumeur vraie*. Leur association clinique ou même familiale à la neurofibromatose, qui jusqu'ici n'a été signalée que dans quelques cas (OBERNDORFER) est certainement appelée à être retrouvée plus souvent *quand on la recherchera systématiquement*. Jusqu'ici ces cas spéciaux d'appendicite neurogène qui étaient restés particulièrement tenaces et rebelles au traitement médical étaient confondus dans le groupe des appendicites chroniques. Il se pourrait néanmoins que le développement de ces lésions appendiculaires, dont le mécanisme et la succession nous ont été révélés par les études de MASSON, ne soit pas nécessairement associé aux diverses manifestations régionales ou viscérales de la maladie de RECKLINGHAUSEN puisqu'elles ont, comme on vient de le voir, un *substratum mixte* à la fois épithélio-glandulaire et nerveux.

Tel est l'ensemble des lésions de caractère néoplasique qui, par leur histo-pathologie peuvent être rattachées à la maladie de RECKLINGHAUSEN. Il était indispensable d'en préciser les caractères, afin de délimiter exactement le cadre de la diathèse néoplasique, dont la démonstration est l'objet principal de notre étude. Nous aurions pu y ajouter les paragangliomes du sympathique et de la surrenale, individualisés par ALEZAIS et PEYRON, et qui dans certains cas, étaient associés à des lésions cutanées typiques de neuro-fibromatose. Il nous a paru préférable de laisser ces faits dans le chapitre I du livre III consacré aux lésions associées des divers appareils.

LIVRE III

CHAPITRE PREMIER

LÉSIONS ASSOCIÉES DES DIVERS APPAREILS

I. — Autres lésions de la peau associées et de type également congénital

Les naevi vasculaires et pilifères sont fréquents. Plus rares sont les lipomes ou encore les plaques atrophiques décrites par POLLAK et DANLOS. Selon POLLAK, ces dernières seraient purement secondaires et consécutives à la distension des téguments par les tumeurs (disparition des fibres élastiques).

MINERBI et TEDESCHI ont décrit le faciès de faune caractérisé par des protubérances uni ou bilatérales de la région sous-orbitaire ou frontale (fibroangiomatose) et dont le lien avec la neurofibromatose serait établi par la coexistence de taches pigmentaires et de tumeurs molluscoïdes. Il s'agirait d'une forme fruste de neurofibromatose diffuse. Cette opinion est acceptée par REBATTU et MARTIN, mais contestée par d'autres auteurs.

Les naevi anémiques (petites taches pâles circonscrites dues à une agénésie vasculaire locale) ont été, depuis l'observation initiale de JADASSOHN et NAEGELI, fréquemment retrouvés chez les malades atteints de neurofibromatose. Citons les cas de PRANTER, BREITKOPF : un neurofibrome sur un naevus anémique, — BACKER, GUMPERT, GRUENMANDEL, HIROTA et YAMAGUCHI : 6 cas avec neurofibrome et pigmentation à l'intérieur d'un naevus anémique, HIDAKA, M. JESSNER, KIENDL, KOMAYA : tache pigmentaire à l'intérieur d'un naevus

anémique ; autres observations chez KREIBICH, LANGER, PERNET, SEIICHI et NAKAGAWA, TASHIRO, etc...

SCHMIDT (1928) a consacré un travail spécial à la coexistence des deux lésions.

SEBASTIANI considère le naevus comme dû à une anomalie congénitale des vasomoteurs entraînant un spasme vasculaire permanent. PARKES WEBER (1929) qui les compare aux naevi vasculaires les croit neurogéniques tous deux, mais issus de processus inverses.

II. — Association avec le Naevus de Pringle et la sclérose tubéreuse

Elle offre un intérêt considérable pour les problèmes relatifs à la nature comme à l'hérédité de l'une et l'autre de ces affections. Il convient d'abord de rappeler brièvement les caractères de la maladie de Bourneville, ordinairement désignée dans les études anglaises et américaines sous le terme discutable d'épiloïa, elle ne résulte pas, comme on l'avait cru au début, d'une lésion inflammatoire chronique mais d'une malformation congénitale frappant le système nerveux central, et par son intermédiaire d'autres appareils.

a) *Les lésions cérébrales* se traduisent par l'idiotie ou un simple arrêt du développement intellectuel (d'ailleurs inconstant), l'apparition tardive (plutôt rare), de gliomes de type spongio-blastique, parfois pluricentriques et d'origines diverses (cortex, épendyme ventriculaire).

b) *La lésion cutanée caractéristique* est le nævus de type Pringle intéressant ordinairement la face et en particulier la région nasogénienne.

Ces petits nodules miliaires, mous et rougeâtres, offrent souvent à la coupe des formations sébacées d'aspect hypertrophique, d'où le terme d'adénome sébacé qui est défectueux car l'adénome vrai et même la simple hypertrophie reste, à l'état pur exceptionnel ou douteux. On observe ordinairement une dysplasie frappant des formations diverses (follicules pileux mal formés, fibrose, angiomatose, épaissement et prolifération des nerfs). Bielschowsky a mentionné le premier les lésions

associées de la glie périphérique ou schwannienne. Cliniquement il s'agit de petites tumeurs multiples apparues à la naissance ou dans la seconde enfance et dont le siège de prédilection est sur le nez et les replis naso-géniens. Les dermatologistes distinguent ordinairement dans les adénomes sébacés les variétés suivantes : un type blanc dit de Balzer qui montre une prolifération plus ou moins atypique des follicules pilo-sébacés ; un type rouge et mou, dit de Pringle où l'hyperplasie est à la fois glandulaire et vasculaire ; 3° le type de Hallopeau-Leredde-Darier à prédominance fibreuse. De ces trois variétés, c'est presque exclusivement la seconde qui s'observe dans la sclérose.

Pratiquement les sujets atteints du nævus de Pringle montrent, dans un tiers ou même la moitié des cas, de l'épilepsie précoce ou une déficience intellectuelle. A noter que dans quelques cas, on y a observé une multiplication de mélanoblastes ou de chromatophores ou même encore de cellules næviques disposées en îlots.

Mentionnons une autre lésion cutanée relativement rare, mais d'une grande valeur pour le diagnostic : c'est la *peau de chagrin* qui s'observe de préférence à la région sacro-lombaire, sous forme de plaques à limites irrégulières, atteignant parfois l'étendue de la paume de la main. C'est surtout la palpation qui permet de la reconnaître, car sa couleur est celle de la peau environnante.

Nodules fibromateux.

S'observent dans le tiers des cas et atteignent un volume plus considérable que celui des nodules miliaires de Pringle. On doit en rapprocher les tumeurs du limbe unguéal qui ont la même structure polymorphe et présentent une grande importance pour le dépistage des cas frustes ou familiaux.

Lésions de la rétine. — Les belles études de VAN DER HOEVE ont montré qu'elles sont décelables à l'examen ophtalmoscopique, ce qui permet de retrouver les cas héréditaires frustes.

Dans les viscères il faut souligner la très grande fréquence dans la moitié ou même les trois quarts des cas (si on en fait la recherche systématique) de deux variétés néoplasiques issues de malformations, d'une part le rhabdomyome du cœur, de l'autre la tumeur mixte du rein, issue du blastème métanéphrique. Contrairement à la première, qui reste toujours bé-

nigne, entraînant la mort par des troubles fonctionnels du cœur, la seconde subit assez souvent la transformation maligne.

Evolution. — Elle est d'autant plus rapide que l'apparition a été plus précoce ; les longues périodes de rémission dans les troubles nerveux ou mentaux sont assez fréquentes et les malades dépassent rarement la vingtième année. D'une façon générale la déficience intellectuelle ou mentale se manifeste ou s'accuse entre 3 et 6 ans. La plupart des enfants sont incapables d'articuler, idiots et atteints de convulsions épileptiques.

Ce résumé anatomo-clinique va nous permettre d'envisager l'association de la sclérose tubéreuse et de la neurofibromatose. BIELSCHOWSKY considère la seconde comme une forme périphérique de la première, d'où l'intérêt spécial qui s'attache à retrouver dans la sclérose tubéreuse les taches pigmentaires et tumeurs molluscoïdes, ou encore celui de l'association familiale des deux affections. Comme exemple d'association familiale on peut citer le cas d'URBACH et WIEDMANN. Les cas d'association sur un même malade sont beaucoup plus nombreux : WOLFF et MULZER, HINTZ, 1920 ; OPPENHEIM, 1920 ; PAYEN-NEVILLE 1925 ; SAPHIER et KIENDL, 1921 ; KOTHE, 1903 ; GLOBUS, 1933. Dans ce dernier il s'agissait d'une jeune fille de 14 ans atteinte de cécité progressive qui avait de nombreuses taches pigmentaires sur les bras et le front. L'autopsie montra deux foyers corticaux de sclérose tubéreuse et un neurinome central. La mère présentait elle-même des neurofibromes multiples.

HINTZ (*Arch. f. Derm.*, 106, 1911) insiste également sur les liens des deux affections. Cet auteur, dans son cas, considérait les nombreuses taches pigmentaires et nodules disséminés, les fibromes de la région cervicale et la cypho-scoliose, comme les symptômes de la maladie de Recklinghausen. Le lien des deux affections est également soutenu à propos de leurs cas par NOBL (*Wien. med. Woch.*, 76, 914, 1926) RIEHL, OPPENHEIM, FREUND (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1918, n° 12). Les observations suivantes seraient également en faveur d'un rapport éventuel REDLICH (*Wien. klin. Wochenschr.*, 1336, 1924) LANGER (*Zbl. Hautkr.*, 20, 533) SAPHIER et KIENDL (*Urologic Rev.*, 25, 271, 1921), MICHELSON (*Analyse-Arch. of Derm.*, 13, 286, 1926),

OLSON, URBACH, RANDAK, FREUND, BALINA (*Soc. dermat. argentine*, juin 23) (*Dermat. Wochensch.* t. 87, 1458). PAYEN-NEVILLE (*Bull. Soc. franç. dermatologie*, t. 32, p. 92, 1925) considère l'adénome sébacé comme un symptôme cardinal complétant l'aspect clinique de la neurofibromatose. YACOWLEW et GUTHRIE considèrent comme fréquente l'association ; ils déclarent, dans leur mémoire de 1931 en avoir observé 4 cas destinés à faire l'objet ultérieurement d'une étude spéciale. En dehors du nævus de Pringle ces malades présentaient : a) des petites tumeurs superficielles plus ou moins pédiculées ; b) de petits nodules intra ou sous-cutanés, c) des zones plus ou moins étendues de peau de chagrin ; d) des nævi pigmentaires parfois pilifères ; e) de simples taches café au lait ; f) des nævi anémiques. Dans les études déjà anciennes de SOUQUES, ALA-JOUANINE et MATHIEU (1921) on trouvait déjà des observations de même ordre sur l'association des nævi de Pringle et des nævi vasculaires chez les épileptiques.

PERDREAU a pu observer des foyers de neurofibromatose dans un rein de sclérose tubéreuse. GAMPER (1928) a trouvé à l'autopsie d'un malade atteint de neurofibromatose diverses malformations ou troubles dans le système nerveux central : deux neurinomes issus de l'épendyme, des nodules multiples de la paroi ventriculaire, des nodules de sclérose à caractère prolifératif accentué avec des myélinisations dans les lobes frontaux, le vermis et les hémisphères cérébelleux. Dans les lésions habituelles du cortex on retrouverait également des analogies ; par exemple l'épaississement et la dégénérescence hyaline des parois vasculaires (FERIZ) ; le développement de cellules géantes ou monstrueuses (BIELCHOWSKY) et des lésions histologiques comparables dans le cervelet (MAAS, ORZECOWSKI et NOWICKI). D'autre part les lésions rétiniennes de VAN DER HOEVE ont été retrouvées dans la neurofibromatose. Toutefois CRICHTLEY et EARL pensent qu'on a exagéré ces affinités ou analogies morbides et voici ce qu'ils écrivent à ce propos (1933) :

« L'affection de Pringle est-elle caractérisée seulement par les adénomes rouges du massif facial, ou également par une série de formations cutanées de la face et du corps (nævi, tumeurs fibreuses, etc... (qui

peuvent apparaître en dehors de la maladie de Recklinghausen ? Il serait, dans ce dernier cas, plus justifié de parler d'une maladie de Pringle que des seuls adénomes. » Et ailleurs :

« Il reste acquis que les tumeurs cutanées n'ont pas l'aspect bleuâtre de celles de la neurofibromatose et qu'elles ne s'associent pas à l'existence de taches café au lait typiques. »

Notons que MOSBACHER, dans son étude de 1931, déclare n'avoir pu trouver, ni dans ses cas personnels de sclérose tubéreuse, ni dans ceux de WEYGANDT (où les lésions cutanées étaient très marquées), ni même dans la littérature, les lésions cutanées typiques de la neurofibromatose. Selon VAN BOGAERT, la distinction des deux lésions simplement associées est soutenue de préférence par les dermatologistes, tandis que les neurologistes inclinent à admettre une relation plus profonde entre les deux processus.

« Cette dernière hypothèse, écrit-il, oppose surtout les observations de HULST, HENNEBERG et KOCH, VEROCAY, ORZECZOWSKY et NOWICKI où les deux processus se trouvent réunis. Elle paraît indiquer sans doute la relation causale en ce sens que les deux affections systématisées reposent également sur une dysembryoplasie très précoce, mais il n'est pas encore prouvé qu'elles aient toutes deux pour origine la même dysblastomatose comme le croit Nobl. »

Dans leur article de 1911 (*Centralb. f. Neurol.*, t. 6) PICK et BIELSCHOWSKY considèrent les deux affections comme deux parties d'un même processus dont l'apparition isolée ou simultanée dépendrait de facteurs secondaires plutôt extrinsèques. NIEUWENHUYSE au contraire (*Z. Neurol.*, 24, 53, 1914) souligne que les fibromes cutanés ne sont pas les mêmes dans les deux lésions et qu'il en est de même des lésions névrogliques. De même CAROL (*Acta dermato-vénereologica* (2, 186, 1921) conteste la présence du naevus de Pringle typique dans la neurofibromatose. URBACH et WIEDMANN adoptent une opinion intermédiaire, ils admettent le lien pathogénique mais aussi une distinction dans les tissus électivement lésés par chacune des deux affections.

Certains, tout en admettant volontiers des liens éventuels

étiologiques et même chronologiques entre les deux malformations, soulignent les localisations différentes des deux lésions. Ainsi, dans la neurofibromatose on ne trouve ni les hétérotopies ou malformations viscérales (en particulier du cœur et des reins), ni les nodules corticaux ou épendymo-ventriculaires de la sclérose. Au contraire, celle-ci ne montre pas les tumeurs des nerfs ou des méninges, ni les anomalies du squelette comme dans la première. Les dysembryoplasies cutanées sont également différentes.

Si la concept on uniciste des deux affections devait être confirmée, on pourrait incontestablement en donner des interprétations théoriques assez satisfaisantes. Par exemple, on pourrait considérer avec VEROCAY et ANTONI, que la malformation à siège périphérique de la neurofibromatose est due à une perturbation embryonnaire précoce dans l'histogenèse de la plaque neurale. GLOBUS se montre favorable à cette hypothèse. Il admettrait :

« Un trouble dans le processus normal de développement, atteignant primitivement les unités cellulaires neuro-ectodermiques primordiales désignées sous le nom de neuro-gliocytes de HELD. Ces cellules bas-situées dans l'échelle de la différenciation sont multipotentes en leur pouvoir de différenciation en neurocytes ou en d'autres éléments gliaux, y compris les cellules de la gaine de Schwann. »

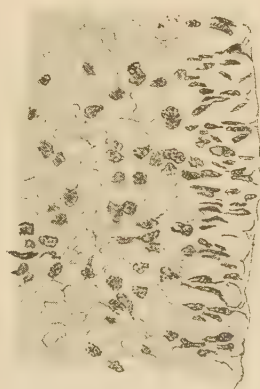
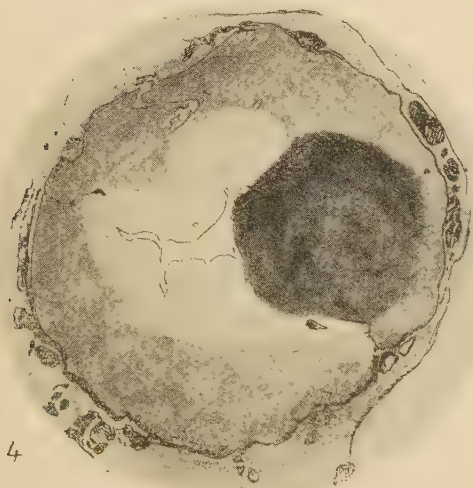
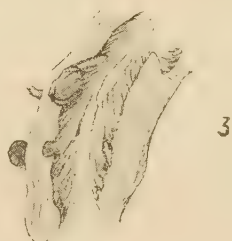
En fait, l'interprétation demeure difficile, car l'*ébauche ectodermique primordiale de la crête neurale n'a pas le même potentiel* et ne subit pas les mêmes flexions morphologiques que celles de la plaque neurale en dépit du voisinage de cette dernière.

III. — Lésions du système nerveux central proprement dit

1^o *Nodules intra-médullaires.* — Observation ancienne de KNOBLAUCH (1843) suivie de celles de : RAYMOND (1893), SCHLESINGER (1895), CESTAN, ROUX, PENQUENS, GUILLAIN, etc...

VIGNOLO-LUTATI a publié un cas de neurofibromatose à type

Fig. 46. — En 1 d'après HARBITZ (1932) vue d'ensemble montrant le ventricule latéral gauche fortement dilaté (hydrocéphalie). Observation déjà publiée en 1909, garçon de 9 ans. Le ventricule est vu après ablation de sa paroi dorsale. On voit les nodules gris-foncé correspondant à de la prolifération épendymo-gliale. Le petit malade présentait en outre des neurofibromes sur de nombreux nerfs périphériques, une gliomatose diffuse de la queue de cheval, du plexus lombo-sacré, des méninges médullaires et cérébrales (Pour plus de détails se reporter à l'observation dans le chapitre des cas héréditaires, Livre IV). De 2 à 5 lésions diverses observées dans le cas de *Katzenstein* (1932). En 2 tumeurs méningées siégeant à la face interne de la dure-mère. En 3, petit neurofibrome sur la racine postérieure du 4^e nerf cervical. En 4, vue d'ensemble d'une des tumeurs intramédullaires (région lombaire). Sur la coupe transversale de la moelle on reconnaît au centre l'épendyme dilaté entouré d'une zone de gliose (en clair). A droite, en gris foncé, la tumeur dont les dispositions rappellent celles des gliomes périphériques, mais avec un polymorphisme plus accentué. En 5 vue d'ensemble d'un point de la tumeur de la moelle thoracique montrant ses connexions avec l'épendyme. Le malade, âgé de 2 ans présentait en outre un neurinome bilatéral de l'acoustique, des tumeurs méningées (fibro, psammo endothéliome) de la dure-mère cérébrale et médullaire, des neurinomes de la queue de cheval, des neurofibromes cutanés.



pseudo-tabétique, douleurs fulgurantes, strabisme, signe d'ARGYLL-ROBERTSON, vertiges, démarche chancelante avec phénomènes d'incoordination, diminution de la force musculaire, asthénie marquée. Les symptômes seraient liés à des lésions congénitales des cordons postérieurs.

WIEGMANN adopte la même interprétation dans un cas de pseudo-tabès avec atrophie des deux nerfs optiques, paralysie des sphincters, myosis, pupille inégale à droite, Wassermann négatif. Ces troubles sont également rattachés à un trouble embryonnaire.

Par contre, SAALFELD incline à admettre dans ces cas un tabès vrai surajouté. L'interprétation des symptômes tabétiques ou pseudo-tabétiques a ainsi donné lieu à des interprétations divergentes.

2^o *Nodules cérébraux*. — Observations aujourd'hui nombreuses de lésions cérébrales localisées multiples uni ou bilatérales. HESSELBACH (partie médiane du pédoncule cérébelleux) VALLENDER (nodules multiples sur les nerfs périphériques, la région thalamique gauche, le noyau lenticulaire, le corps strié droit, la région supérieure du vermis, les hémisphères cérébelleux) СОУКА (1^{er} cas : nodules sur l'acoustique et le cervelet, 2^e cas : nodules sur la moitié droite du cervelet et l'acoustique, le corps strié droit et au voisinage du trou optique), LOMBARDO (tumeur sur le chiasma optique, petits nodules sur la face inférieure du vermis et hypertrophie du genou du corps calleux) TROMBETTA (garçon de 16 ans, opéré d'une grosse tumeur cutanée molluscoïde. A l'autopsie nodules sur le cervelet et le chiasma), HENNEBERG et KOCH (nodules sur la faux du cerveau, le ventricule droit, le bulbe et les méninges cérébrales. En somme selon SAMAJA le siège le plus fréquent de ces nodules serait le cervelet (cas de LOMBARDO, CESTAN, TROMBETTA, VALLENDER, СОУКА), et l'angle ponto-cérébelleux (observations de HENNEBERG et KOCH, GAUDUCHEAU, BASSOE et NUZUM, etc...).

D'autre part, en dehors de ces nodules de neurofibromatose centrale dont la structure sera décrite plus loin, on peut observer de simples lésions de sclérose : *a*) sclérose lartérale amyotrophique (ZINNO, 1897 et PEUQUENS, 1910) ; *b*) sclérose des

cordons postérieurs et latéraux (HENNEBERG et KOCH) ; c) dégénérescence secondaire des faisceaux pyramidaux (COYON et BARRÉ).

On connaît également près de 20 cas de simples hernies cérébrales : (AYALA, OSTERTAG, SCHAIRER, SABATUCCI, SOYKA, etc..) et enfin une observation de rachischisis due à FERRANDU.

Pour les gliomes proprement dits les cas de coexistence avec la neurofibromatose avaient été portés à 14 par SCHAIRER (1923), AGOSTINI dans son étude récente (1934) vient d'en apporter un nouveau : la tumeur développée sur le pédoncule cérébelleux droit avait envahi l'hémisphère cérébelleux, le bulbe et la protubérance du même côté. Histologiquement il s'agissait d'un type assez rare, l'oligodendrogliome. La plupart de ces 14 cas intéressent les ventricules ou leur voisinage. L'association à la neurofibromatose périphérique de malformations diverses du système nerveux central et des tumeurs beaucoup plus rares offrant la structure des neuro-épithéliomes ou gliomes, devait nécessairement amener les histopathologistes comme les neurologistes à une *hypothèse uniciste englobant à la fois la maladie de Recklinghausen et la sclérose tubéreuse*.

C'est à deux neurologistes américains, YACOVLEV et GUTHRIE que revient le mérite d'avoir apporté les premiers cette conception générale en l'appuyant sur un ensemble démonstratif de documents anatomo-cliniques. Elle fut ultérieurement développée en Allemagne par SCHAIRER et en France par CORNIL et ses collaborateurs. Toutefois ces derniers auteurs, ainsi que d'autres, ne semblent pas avoir porté une attention suffisante à la génétique de la question. Ils rattachent ces lésions multiples à un processus toxi-infectieux, d'intensité atténuée s'exerçant pendant toute la vie intra-utérine. Il expliquerait selon eux, l'évolution lente des lésions et leur aggravation secondaire plus ou moins tardive. Dans cette conception le rôle *fondamental de la mutation germinale héréditaire nous paraît plutôt méconnu*.

Ces observations de lésions centrales coexistant avec des lésions périphériques, et qu'on a pris l'habitude de désigner sous

le terme de neurofibromatose centrale, se sont multipliées ces dernières années. Parmi les plus intéressantes nous mentionnons les suivantes :

Dès 1903 RAMSAY HUNT rapprochant ses observations de celles de HENNEBERG et KOCH notait dans certains cas de tumeurs de l'acous-

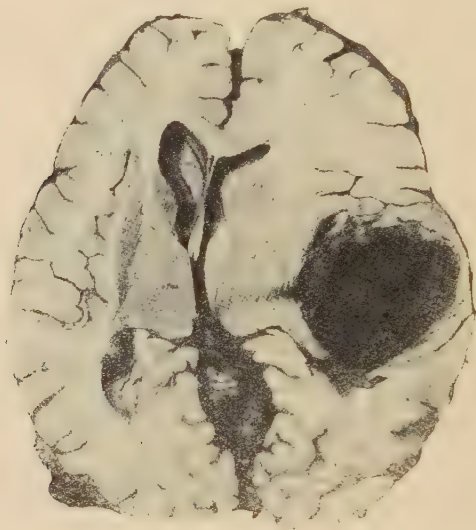


Fig. 47. — Empruntée à BARNEJE et CHRISTELLER. Gliome cérébral de l'hémisphère droit coexistant avec une neurofibromatose générale à localisations multiples. H. 44 ans. Tumeurs et nævi pigmentaires multiples sur l'abdomen, le thorax, le dos, les bras, les épaules et les cuisses. Tumeur dans le tissu osseux du tibia. Nodules sur les parois de l'intestin et de l'estomac.

tique la présence de lésions ou malformations associées dans le cortex (hyperplasie gliale) et dans les méninges, petites hernies constituées de neuroglie et même de cellules nerveuses.

SCHNYDER (1928) dans un travail fait à l'institut de Pathologie de Berne décrit des lésions diverses observées chez un homme de 31 ans (gliome dans l'infundibulum, gliose diffuse dans les deux nerfs optiques, neurinomes des nerfs cervicaux et intercostaux).

KATZENSTEIN (1928).

H. 28 ans. Méningiomes multiples de la dure-mère, dont un volumineux, tumeurs bilatérales de l'acoustique, neurinomes multiples sur les

racines cervicales, dorsales, lombaires et sacrées ; tumeurs cutanées de texture neurinomateuse, tumeurs médullaires montrant une gliose de type embryonnaire et une cavité épendymaire irrégulièrement dilatée.



Fig. 48 . — Empruntée à PARKES WEBER. Neurofibromatose cutanée avec ménin-gocèle suprazygomatique gauche simulant un simple bourrelet cutané. Femme 38 ans offrant sur la peau, en nombre considérable, de petits fibromes et taches pigmentaires caractéristiques. Le nævus pilifère situé en avant de l'oreille gauche, apparu après la naissance est situé juste au-dessous de l'extrémité du bourrelet éléphantiasiforme. Mais en fait son contenu liquide peut être refoulé dans le crâne et l'on sent d'ailleurs une dépression osseuse dans le point où la grande aile du sphé-noïde s'articule avec le temporal, le frontal et le pariétal. Bourrelet apparu à l'âge de 20 ans. Le diagnostic a permis d'éliminer l'hypothèse d'un kyste dermoïde ou d'une pseudo-ménin-gocèle d'origine traumatique, la zone pilifère est analogue à celle qu'on trouve au niveau des spina bifida et qui les révèlent parfois. La malade présentait en même temps un mamelon surnuméraire sur le côté interne du sein droit.

LOSSIUS (*Acta psych. et neur.*, vol. 4, 1929) a trouvé chez une femme de 27 ans une volumineuse tumeur méningée rétro-bulbaire, une gliose de la moelle avec cavité étendue, de petites tumeurs osseuses et une grande tumeur kystique dans la méninge de la moelle.

STRUVE et STEUER (1930) (voir observation aux cas héréditaires). Document fondamental, plusieurs enfants présentant une prédomi-nance nette des lésions centrales.

HARBITZ dans ses études fondamentales (en particulier dans celle des *Acta Path. Scandinavica*, 1932) a décrit 5 cas de neurofibromatose avec coexistence de lésions centrales. Un des plus intéressants (qui se trouve résumé dans les observations relatives à l'hérédité) est celui d'un enfant de 5 ans (fig. 46) qui présentait, outre des lésions de la peau et des nerfs périphériques (queue de cheval et plexus lombo-sacré) une gliomatose diffuse s'étendant tout le long de la moelle jusqu'à la base du cerveau et intéressant l'épendyme ventriculaire. Il y avait également des lésions sur des méninges cérébrales et médullaires avec hydrocéphalie interne.

MOSBACHER (*Psychiatr.-neur. Wochschr.*, 1931, II, 411-418) note également dans 2 observations de neurofibromatose la coexistence de tumeur cérébrale (gliome du lobe frontal dans un cas et méningome du lobe frontal dans un autre).

FOERSTER et GOGEL (*Ztschr. f. ges. Neur. et Psych.*, 1932, t. 137). Femme de 21 ans. Nombreuses tumeurs appartenant à 5 variétés différentes :

1° Une série de neurinomes sur la peau et les troncs nerveux (les deux nerfs acoustiques, le moteur oculaire gauche et la première racine cervicale).

2° Un neurinome central du bulbe (1^{er} cas signalé dans la littérature).

3° Une gliose cérébrale diffuse.

4° Des nodules angiomateux déssiminés dans le cerveau.

5° De nombreuses tumeurs méningées.

STEWART (1932).

H. 30 ans. Tumeurs du sciatique, de l'arachnoïde, du pont de Varole, des racines des 3^e et 6^e paires craniennes, méningome angioblastique juxta-hypophysaire. La tumeur du pont de Varole serait un neurinome central. Pas de métastases dans aucune. L'auteur envisage une neurofibromatose fruste sans lésions cutanées. STRUWE et STEUER (voir au dossier des cas héréditaires).

WINTER (*Ztschr. Klin. Med.*, 122, 627-670, 1932) a noté dans un même cas un sarcome à cellules géantes du palais, un cancer mammaire, des polypes vésicaux, des myomes utérins, des adénomes surrénaux et thyroïdiens et un cancer primitif de la tête de pancréas. Il y voit des manifestations multiples d'une prédisposition elastomateuse générale.

GUILLAIN (*Jahrbücher für Psych. u. Neur.*, B. 52, p. 51-23). Homme de 38 ans. Neurofibromatose familiale avec lésions cutanées chez sa sœur, sa mère et sa tante. Il présente des tumeurs cutanées, des taches pigmentaires, des anomalies du système pileux, une paraplégie spasmatique ayant fait supposer des lésions centrales.

A l'autopsie : lésions multiples du névraxe.

a) tumeur allongée (fig. 49) englobant la portion terminale de la



Fig. 49. — Empruntée à GUILLAIN. Neurofibromatose avec tumeurs polymorphes du névraxe, tumeur de la moelle lombo-sacrée et de la queue de cheval : vue postérieure.

moelle et une partie des nerfs de la queue de cheval. Le cône terminal et l'extrémité inférieure de la moelle sacrée ne sont pas envahis ;

b) ventricules cérébraux très dilatés consécutivement à l'obstruction complète du trou de Monro droit par une petite tumeur de la grosseur d'un pois adhérente à la paroi ventriculaire (fig. 50) et empêchant la communication, entre les ventricules latéral et médian.

L'aqueduc de Sylvius est plus ou moins oblitéré par des nodules sous-épendymaires.

Histologiquement, la moelle est le siège d'un processus infiltratif diffus gliomateux, processus aboutissant à la constitution du véritable néoplasme de la région lombo-sacrée. Ici la délimitation des substances grise et blanche est impossible. On trouve de nombreux spongioblastes et des éléments à noyaux irréguliers comparables, aux glioblastes de BAILLY. GUILLAIN voit ici un glioblastome multiforme rappelant ceux décrits récemment par KERNOHAN. Ce dernier a observé sur 52 tumeurs de la moelle 5 cas de ce type néoplasique qui est beaucoup plus fréquent dans le cerveau.

La tumeur du trou de MONRO offre l'aspect typique (fig. 51) du spongioblastome unipolaire de BAILEY (neurinome central de JOSEPHY et MAC PHERSON, etc.). Ce type est caractérisé par des faisceaux de cellules allongées représentant des spongioblastes uni ou bipolaires ; par places on observe des noyaux volumineux et bourgeonnants.

3^o *Les troubles psychiques* dans la neurofibromatose. Les symptômes psychiques représentent, d'après ADRIAN et LANDOWSKY des phénomènes secondaires. Ils ont fait l'objet d'une étude spéciale de HUNDEMER (*Thèse Munich*, 1930) qui les classe de la façon suivante :

1^o Troubles psychiques d'origine endogène et constitutionnelle (par exemple le déficit intellectuel congénital) et qui sont associés aux autres manifestations somatiques de la neurofibromatose ;

2^o Troubles psychiques dûs aux lésions cérébrales (tumeurs) ;

3^o Troubles psychiques d'origine endocrine :

A. *Primitifs* :

a) troubles endocrines dégénératifs coordonnés (crétinisme sporadique) ;

b) troubles acquis plutôt par hasard (maladie de Basedow).

B. *Secondaires* : par trouble de l'équilibre hormonique, à la suite de lésions des parenchymes endocrines (par exemple dystrophie adipo-génitale en cas de neurofibromatose de l'hypophyse ;

4^o Psychoses coïncidant par hasard avec la maladie de Recklinghausen (démence par artériosclérose cérébrale).

En ce qui concerne la fréquence de ces diverses variétés, ce

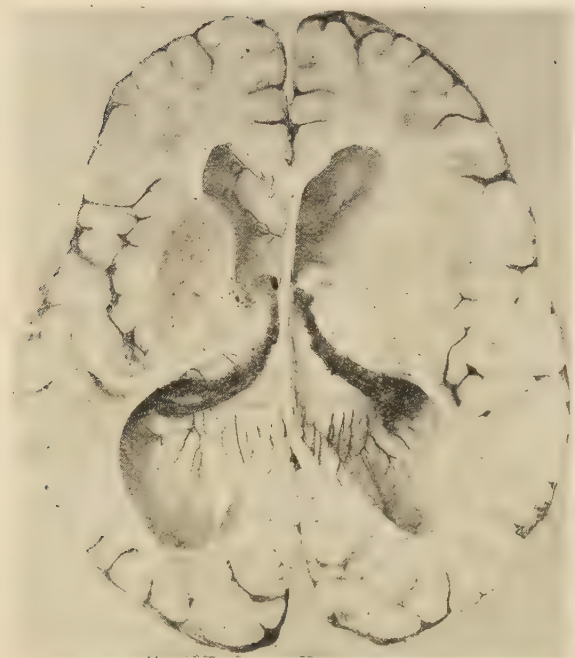


Fig. 50. — Mêmes cas, coupe horizontale des hémisphères cérébraux. Les ventricles sont distendus à la suite de l'oblitération complète du trou de Monro droit par une petite tumeur nodulaire.

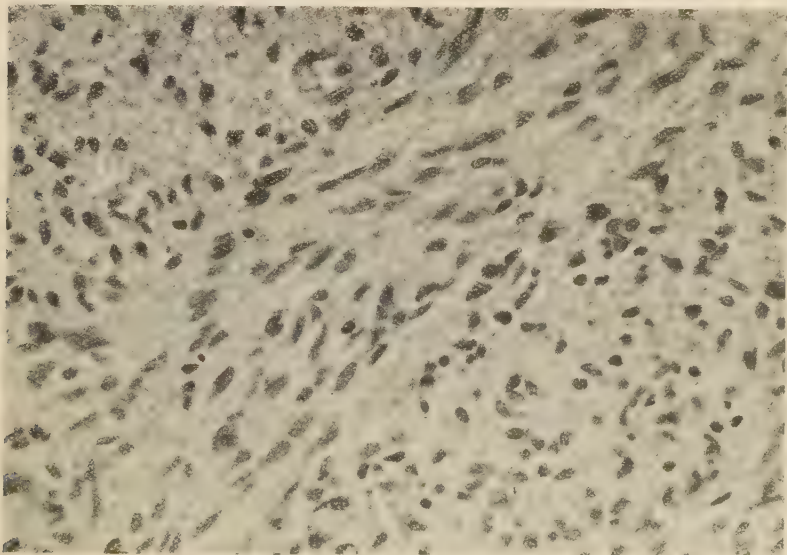


Fig. 51. — Mêmes cas. Vue d'ensemble de la tumeur du trou de Monro. Aspect de neurinome central

sont les formes de déficit intellectuel congénital qui occupent la première place. Viennent ensuite les psychoses par tumeur cérébrale. L'auteur souligne l'absence presque complète des états de manie dépressive et de la schizophrénie.

IV. — Tumeurs du nerf acoustique

En raison de l'importance spéciale des faits de cet ordre il convient de les grouper à part. Les tumeurs de la 8^e paire, qui ont pris une si grande importance dans la neuro-chirurgie depuis les études de CUSHING, sont le plus souvent unilatérales. Les relations des tumeurs bilatérales avec la maladie de Recklinghausen qu'on pouvait soupçonner d'après les anciennes observations de WISHART (1822) de KNOBLAUCH (1843) furent bien établies dans l'importante étude de HENNEBERG et KOCH (1902). Le premier cas de ces auteurs était une neurofibromatose typique avec tumeurs multiples de la peau, des nerfs périphériques, des racines rachidiennes extra ou intradurales, des 9^e et 10^e racines craniennes avec tumeurs bilatérales de l'angle ponto-cérébelleux. Plus tard (1915) HENSCHEN groupa dans la littérature 245 cas de tumeurs unilatérales de l'acoustique pour 24 cas de tumeurs bilatérales. Dans 19 de ces derniers on retrouvait la neurofibromatose qui n'existait que dans 5 seulement des cas unilatéraux. En 1930 GARDNER signale 18 cas nouveaux de tumeurs bilatérales avec neurofibromatose et deux autres bilatéraux sans neurofibromatose, ce qui correspond à un total de 37 cas bilatéraux avec et 7 sans neurofibromatose. Nous reproduisons dans la figure 28 les dispositions du cas célèbre de BERGGGRÜN dans lequel les tumeurs intéressaient plusieurs des nerfs craniens chez un enfant de 11 ans faisant partie d'une famille où la neurofibromatose était héréditaire.

CUSHING, dans son livre bien connu sur des tumeurs de l'acoustique, considère que le pourcentage de 1 tumeur unilatérale pour 19 tumeurs bilatérales est trop élevé, celui de 1 % étant plus vraisemblable. CUSHING, sur les 23 cas de sa première série n'en trouve aucun avec tumeurs bilatérales ; on ne se

hasarderait guère, dit-il, à faire un diagnostic de lésion bilatérale sans l'existence d'une surdité bilatérale, quelque étendue que puissent être les paralysies des autres nerfs craniens. D'ailleurs des malades atteints de surdité bilatérale étaient en réalité porteurs de tumeurs unilatérales (cf. les premiers cas de V. VOSS et de FRAENKEL et HUNT) et, par contre, certaines tumeurs bilatérales s'accompagnaient de surdité incomplète (cf. les cas de STERNBERG et de BASOE).

En règle générale le diagnostic de tumeur bilatérale peut être posé lorsqu'il y a surdité bilatérale.

PENFIELD inclinerait à considérer les deux variétés uni et bilatérales comme des entités pathologiques distinctes, la première (fibroblastome périneural) ne montrant des fibres nerveuses que dans la capsule périphérique, alors que dans la seconde, comme dans la neurofibromatose vraie, les fibres nerveuses se retrouveraient dans toute l'étendue de la tumeur. On a pensé également que la zone d'origine de la tumeur sur le trajet de l'acoustique serait différent dans les deux cas. Mais ce point n'est pas encore éclairci, même après l'observation de petites tumeurs de l'acoustique saisie au début. Il semble en général que les petits nodules s'observent de préférence sur le segment périphérique et que l'envahissement de la partie vestibulaire soit plus étendu que celui de la partie auditive. Ce fait s'observe en particulier sur la reconstruction en cire faite par HENSCHEN (1915) d'une petite tumeur au début découverte par hasard à l'autopsie.

Après HENSCHEN, SKINNER aboutit également à la conclusion que la tumeur débute dans le segment vestibulaire et qu'on peut ainsi la déceler dans les cas douteux par la recherche des tests cliniques correspondants. GARDNER est conduit à la même opinion d'après l'étude des nombreux sujets de son cas héréditaire.

Parmi les observations de tumeurs de l'acoustique associées à une neurofibromatose périphérique et centrale, on peut noter spécialement celles de BASOE, HALL et BEATTIE, et SYMONDS. Ce dernier souligne la structure toute différente des schwannomes multiples observés dans son cas par rapport à celle des tumeurs méningées associées. Dans le cas

I de DERMAN (femme de 25 ans) la tumeur de l'acoustique avait entraîné divers troubles de compression ; en plus la malade présentait deux gros nævi pigmentaires sur la joue et le cou du même côté. L'observation de BECK (1933) offre un intérêt particulier en raison de l'étude histopathologique minutieuse à laquelle elle a donné lieu. Il s'agissait d'une femme de 49 ans présentant une diminution de la vue, des migraines, des vomissements, des vertiges et une surdité de l'oreille gauche. A l'autopsie on trouva une volumineuse tumeur de l'angle pontocérébelleux gauche, comprimant les nerfs voisins (5^e, 6^e, 7^e, 9^e 10^e et 11^e paires). Toutes les racines nerveuses de la 5^e à la 9^e paire, y compris les zones adjacentes du cerveau, ont été étudiées sur coupes sérieées. On put ainsi vérifier l'intégrité des 6^e et 7^e paires des deux côtés et constater le caractère partiel des lésions du nerf auditif et les diverses autres lésions associées dans le cerveau (faisceau pyramidal, pont de Varole etc...)

Il faut mentionner, en raison du caractère divergent de ses conclusions, l'étude récente de WINDFELD (1934) basée sur l'examen de 35 cas de tumeurs ponto-cérébelleuses. Au lieu de souligner, comme la plupart des auteurs, les caractères histopathologiques bien distincts des tumeurs acoustiques et méningées, cet auteur s'attache plutôt à montrer leurs caractères communs et même la difficulté de leur distinction. Il fait en particulier des réserves :

a) Sur les conclusions de HENSCHEN rapportant invariablement les tumeurs acoustiques au segment distal intra-temporal de la 8^e paire et b) sur la valeur de la distinction établie entre les neurinomes et les méningomes.

En dehors de l'association avec les symptômes cutanés de la neurofibromatose, la tumeur uni ou bilatérale de l'acoustique peut également coïncider avec les tumeurs des méninges *et ce groupement a un intérêt particulier pour la démonstration du caractère héréditaire.*

Parmi les observations les plus intéressantes de tumeurs unilatérales avec fibro-psammomes multiples, ordinairement situés sur la faux du cerveau, on peut citer celles de LANGDON, FUNKENSTEIN (obs. 3), LEISCHER (obs. 7), HENSCHEN, etc...

Parmi les cas avec tumeurs de l'acoustique bilatérales, notons ceux d'ASKANAZY, de LEISCHNER (obs. 7 et 10), de BIGG, de

HENNEBERG et KOCH (cas 2), de FUNKENSTEIN (obs. 1), de VEROCAY, de WESTPHAL, de WISHART. Ce dernier, déjà ancien (1822), serait, d'après CUSHING, le premier cas de neurofibromatose généralisée. On trouva des tumeurs acoustiques bilatérales entraînant la surdité et s'accompagnant de tumeurs multiples des méninges dont la plus grosse avait perforé l'os à la façon caractéristique des endothéliomes.

Dans le cas de FRAENKEL et HUNT (1903), le malade présentait des symptômes correspondant aux lésions des divers nerfs craniens avec surdité et les signes habituels d'une lésion cérébelleuse. L'autopsie, malheureusement limitée au cerveau, montra des tumeurs bilatérales de l'acoustique et d'innombrables tumeurs méningées siégeant principalement le long de la faux.

Le cas récent de SCHMINCKE (1925) est probablement unique dans la littérature en raison de l'existence probable de nodules métastatiques issus de la prolifération schwannienne. En effet, l'autopsie montra, outre les tumeurs bilatérales de l'acoustique et les divers psammomes de la dure-mère, de nombreux nodules infiltrant la dure-mère et offrant la structure des neurinomes de l'acoustique. SCHMINCKE, après avoir discuté les diverses hypothèses, les considère comme des métastases des tumeurs ponto-cérébelleuses.

Le cas de NAVILLE et CRISTIN est également des plus intéressants. On trouva, outre les tumeurs de l'acoustique, plusieurs douzaines de nodules sur les nerfs craniens, une volumineuse tumeur du lobe frontal considérée comme endothéliome, un endothéliome de la dure-mère de la convexité du cerveau, une fibrose microscopique diffuse de certaines parties de l'écorce cérébrale, des psammomes, fibro-sarcomes et fibromes des méninges de la moelle, une tumeur tératoïde du petit bassin et une atrophie du sterno-cléido-mastoïdien gauche.

Le cas de HERMANN et TERPLAN (1924) fut observé chez un jeune homme de 17 ans. On trouva à l'autopsie une tumeur ponto-cérébelleuse bilatérale, des nodules sur le nerf moteur oculaire commun gauche, le moteur oculaire externe gauche, la queue de cheval, la dure-mère, etc...

V. — Lésions oculaires

A. — LÉSIONS DES PAUPIÈRES ET DES ENVELOPPES DE L'ŒIL

WEINSTEIN (1910) distingue dans les neurofibromes de la paupière trois variétés : le névrome plexiforme, le fibrome molluscum, l'hypertrophie unilatérale de la partie supérieure de la face. Dans un cas la lésion palpébrale était congénitale et augmenta de volume secondairement. Dans celui de GABRIÉLIDÈS, la tumeur offrait le volume d'une noix et siégeait à la paupière supérieure à droite. Dans celui de JULIE LOEB, la tumeur apparue tardivement à la paupière supérieure d'un malade atteint de neurofibromatose. De même MORAVEC a vu une neurofibromatose généralisée accompagnée d'éléphantiasis des paupières. Signalons parmi les autres cas, ceux de STELLE, de LAZARESCU, de HINE, de VANCEA, WEIL et ses collaborateurs (4 cas associés à des lésions de l'orbite) de NYAZI, ISMET et MOUZAFFER, ACKERMANN (avec d'autres lésions oculaires).

ORMSBY a étudié un cas de pigmentation de la sclérotique, SCHERBER, un cas de lésion choroïdienne avec amaurose à droite et forte myopie à gauche, GOLDSTEIN et WESLER, un cas de mélanose du tractus uvéal avec mélanome de l'iris et neurofibromatose de l'orbite. DE LOOS a observé chez une femme, de 36 ans, un épaissement bilatéral et très marqué du rebord de la paupière supérieure, un léger épaissement du bord inférieur de la paupière gauche, un neurofibrome de la conjonctive au voisinage du limbe, un épaissement des nerfs de la cornée, visibles macroscopiquement, des papillomes sur la muqueuse de la langue et des lèvres.

WAGEMANN a vu une neurofibromatose de la paupière associée à des lésions de la conjonctive.

B. — LÉSIONS DE LA RÉTINE ET DU NERF OPTIQUE

Elles ont fait l'objet d'un travail important de FISCHER (1924) soulignant l'importance de l'examen ophtalmoscopique pour le dermatologiste. En effet cet auteur, dans 12 cas

de neurofibromatose confirmée, a pu observer deux fois une formation de cônes, une fois une artère hyaloïdienne persistante, 4 fois la présence de fibres nerveuses à myéline au niveau de la rétine, alors que, d'après les statistiques générales, ces dernières ne se rencontreraient que dans 0,1 à 0,4 % des cas et même plus rarement (selon MONZ, une fois sur 3250). Rappelons à ce propos. que selon von HIPPEL, la présence de fibres nerveuses à myéline coïnciderait souvent avec des anomalies de développement du système nerveux central. Toutefois ces observations de FISCHER sur la présence et la signification pathologique des fibres à myéline, ont été contestées par WERTHER et par GYGER. VAN DER HOEVE a décrit des néoformations rétiniennes dans un cas où il y avait une tumeur de la gaine du nerf optique et dans un autre où on notait une atrophie des deux nerfs optiques avec cécité d'un œil, faiblesse et rétrécissement du champ visuel de l'autre. TYZNENKO insiste également sur la nécessité d'un examen complet de l'œil ; il a vu une fois l'atrophie du nerf optique et dans un autre cas une cataracte polaire.

Les troubles visuels liés à la compression du chiasma par une tumeur ont été signalés par LOUSTE, CAILLIAU et DARQUIER. Les nerfs optiques eux-mêmes souffrent beaucoup plus souvent de la simple compression par les tumeurs de voisinage que d'une tumeur du nerf proprement dit. MINTSCHEWA, chez sa malade, a constaté à l'âge de 3 mois un glaucome, une augmentation de volume de l'œil gauche et ultérieurement un éléphantiasis palpébral et une hypertrophie unilatérale de la face. Plus tard apparurent les lésions habituelles de la neurofibromatose.

C) LÉSIONS DE LA CHOROÏDE [ont été déjà étudiées au Livre II.]

D) L'ensemble des localisations oculaires de la neurofibromatose est résumé comme suit par NITCH :

Episclérotique : fibromatose diffuse ; nerfs avec lésions neurofibromateuses (prolifération de l'endo et du périnèvre).

Sclérotique : nombreux nerfs neurofibromateux souvent sinueux (après la coloration de WEIGGERT, on observe également des atrophies nerveuses partielles).

Cornée : cordons gris-rouges au bord de la cornée ou à quelque distance dans la conjonctive (MICHEL) ; un réseau de bandes ou lignes sinueuses gris-blanc (fibres nerveuses hypertrophiques ? WIENER, WYOTT et HINE) ; de bandes blanches (SUTHERLAND et MAYOU) qui ont été considérées comme des nerfs hypertrophiés.

Iris : stroma solide et nerfs entourés de gaines épaisses avec prolifération de l'endonèvre (SACHSALBER).

Corps ciliaire : gros faisceaux de tissu conjonctif entre les faisceaux musculaires ; nerfs présentant généralement une prolifération de l'endonèvre (SACHSALBER) ; cellules ganglionnaires en groupes et traînées ; tissu fibrillaire de caractère non conjonctif.

Choroïde : considérablement épaissie en totalité ; riche en tissu conjonctif et cellules pigmentaires dans toutes les couches ; dégénérescence fibreuse en certains points ; par places nodules tissulaires ; petits nodules de teinte claire (terminaisons nerveuses, épaissies, WIENER) ; pelotons et réseaux nerveux ; ganglions et amas de cellules ganglionnaires dans les couches moyenne et externe ; cordons riches en cellules et très pigmentés ; tissu fibrillaire de caractère non conjonctif.

Rétine : aucune mention de lésions pouvant être rattachées à la neurofibromatose, mais il faut mentionner le cas 4 de JAENSCH (deux nodules dans la rétine avec hydrophthalmie). Dans le cas de HEINE, la région rétinienne était atteinte de la même tumeur que la choroïde. Dans plusieurs travaux on mentionne la présence de grandes cellules avec protoplasma granuleux et grands noyaux. Il est difficile de fixer leur origine et leur rôle.

VI. — Hypertrophie localisée d'organes ou de régions

Cette question soulève des problèmes d'interprétation parfois difficile. Parmi les documents jusqu'ici apportés, les uns se rapportent à des lésions gastro-intestinales, les autres intéressent les malformations des membres et surtout des extrémités. Ces documents rares et restés longtemps isolés se trouvent

groupés et discutés dans une série de mémoires dus à WINESTINE, PICK, HEUSCH, SCHERER, VOS.

D'une façon générale, ces cas de gigantisme localisé des visères ou des membres font l'objet de deux interprétations opposées, les uns (LOTZ, PICK, SCHMINCKE, SCHULTZ et peut-être OBERNDORFER) admettent une malformation mixte ou associée frappant simultanément des tissus distincts. D'autres, comme BRÜNING et HEUSCH considèrent que les lésions ner-

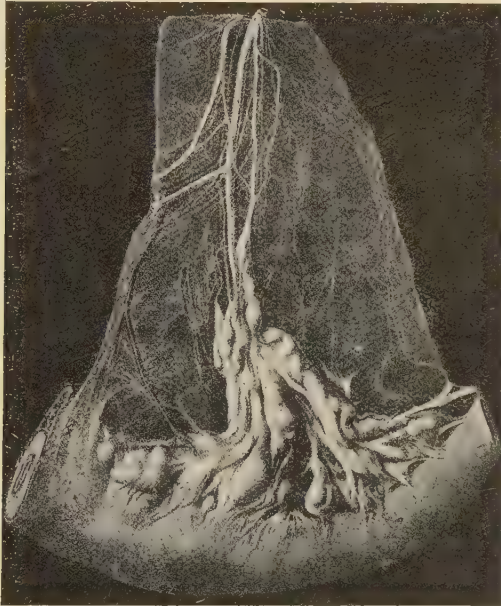


Fig. 52. — Représente d'après PICK un segment de l'intestin du cheval présentant un gigantisme localisé au niveau d'un névrome des plexus mésentériques.

veuses ont entraîné par un trouble trophique, les autres lésions locales qui seraient ainsi secondaires. Cette seconde conception, qui tient compte de la physiologie pathologique plus peut-être que de la tératologie, invoque diverses études expérimentales en particulier celles de TIMME qui, chez le chat, à la suite d'une ligature de l'un ou des deux pneumogastriques au-dessus du cardia, observa, après 3 à 4 mois, une hypertrophie de toutes les couches des parois de l'estomac, de l'intestin et du côlon.

Voici, parmi les documents cliniques, les cas qui nous semblent les plus intéressants.

PICK (Thèse de Lotz, Berlin 1914).

Gigantisme circonscrit intéressant un segment de l'intestin sur

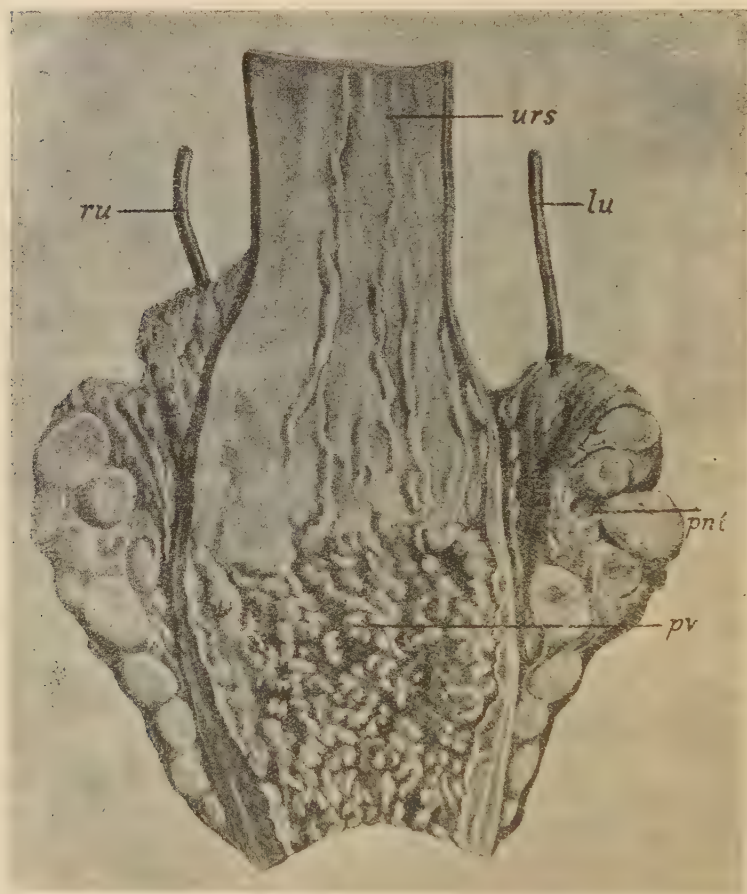


Fig. 53. — Empruntée à WINESTINE. Même cas que dans la figure IX. Le rectum est comprimé par les masses néoplasiques développées dans les nerfs du bassin (*P n t*). *Pv* désigne l'hypertrophie végétante de la muqueuse dans la partie inférieure du rectum. A ce niveau la paroi atteint deux fois l'épaisseur normale. La partie supérieure *Urs* est au contraire intacte. Les deux uretères, droit *ru*, gauche *lu* sont comprimés par les masses néoplasiques.

55 centimètres de long (fig. 52). Observation faite par hasard chez un cheval. L'hypertrophie siégeait exactement au niveau d'une série de

gros troncs nerveux hyperplasiés (nodules). Au-dessus et au-dessous, l'intestin restait normal, l'hyperplasie des tuniques intestinales commençait dans la zone de pénétration des nerfs, le plexus de MEISSNER avait des dimensions énormes et celui d'Auerbach un aspect normal.

WINESTINE.

Homme 60 ans. Mort à la suite des progrès d'une ulcération de la partie inférieure du rectum ayant entraîné des hémorragies et une perforation. A l'autopsie, on trouve la région cœco-appendiculaire occupée par une volumineuse masse rétro-péritonéale constituée par une



Fig. 54. — Empruntée à WINESTINE. Vue histologique d'une végétation rectale de la figure précédente ; *mm*, muqueuse ; *mi* fibres musculaires lisses ; *gs*, formation glandulaire avec stroma au milieu des fibres musculaires.

série de nodules irrégulièrement configurés et anastomosés. Elle correspond au plexus lombaire. Les tumeurs s'observaient également sur le cordon, la tête de l'épididyme et les nerfs spermatiques, le bassin (fig. 54) était rempli par des masses néoplasiques adhérentes à la vessie et au rectum. La partie inférieure du rectum montrait des végétations polypoides dans lesquelles on reconnaît les culs de sac adénomateux au milieu des formations musculaires lisses.

WINESTINE, dont l'étude a été faite au laboratoire de PICK, souligne les liens topographiques et génétiques de cette hyperplasie adénomymateuse de la paroi rectale avec la neurofibromatose des troncs.

SCHERER (1933).

Homme, 53 ans. Lésions multiples de neurofibromatose cutanée apparues à l'âge de 19 ans et en voie d'extension depuis cette époque. On pratique alors l'ablation d'une plaque de pachydermatocèle ou tablier cutané. Ultérieurement perforation gastrique suivie de mort.

A l'autopsie : système nerveux central et racines rachidiennes normales ; nombreux nodules sur la peau, les nerfs des extrémités, le tronc, l'intestin. Pachydermatocèle énorme du côté droit du tronc ayant trois fois le volume du foie et de consistance assez solide. Taches pigmentaires multiples sur la peau ; scoliose. Les deux pneumo-gastriques, surtout le gauche, montrent, sur le trajet du cervical et du thoracique supérieur, un épaississement diffus, du volume du petit doigt, et, au-dessous de la bifurcation de la trachée, de gros nodules en chapelet. Au-dessous, quelques nodules plus petits. Nodules *idem*, mais moins nombreux sur le sympathique des deux côtés. L'œsophage, sur toute sa hauteur, est fortement épaissi. La couche musculaire mesure, à elle seule, 6 millimètres. Épaississement *idem* de la paroi gastrique (1 cm.). Muqueuse plissée ; près du cardia, ulcus perforé ; deux tumeurs sur la petite courbure.

Lésions *idem* de l'appendice, très allongé et volumineux par suite d'un épaississement de la musculature et de la présence, dans la sous-muqueuse et la muqueuse, d'un névrome diffus avec cellules ganglionnaires laissant intact le plexus d'Auerbach. Nerfs du méso appendiculaire épaissis (périnèvre), mais ne montrant pas de prolifération aussi marquée que dans le cas de LOTZ-PICK et OBERNDORFER. L'auteur insiste sur la fréquence et l'importance des scléroses vasculaires dans les nodules viscéraux de la neurofibromatose. Il considère les lésions de la paroi œsophagienne et gastrique comme une simple hypertrophie musculaire, les plexus nerveux sous-muqueux restant normaux. Il conclut qu'à côté du gigantisme néoplasique du tube digestif on peut avoir une simple hypertrophie musculaire liée elle-même à une irritation chronique due aux lésions neurinomateuses des nerfs ; ces dernières n'entraînant pas une destruction complète des fibres nerveuses.

OBERNDORFER : Gigantisme appendiculaire (Voir l'observation au Livre IV dans le chapitre des cas héréditaires).

SCHMINCKE-SCHULTZ : Névrome appendiculaire (Voir Livre II, chap. 3).

LÉSIONS DES MEMBRES

Certaines observations n'apportent pas toujours des précisions histologiques suffisantes et, si l'on s'en tient à l'aspect macroscopique, les lésions peuvent correspondre, suivant les points et surtout suivant les cas, à une forme éléphantiasique du névrome plexiforme ou à une simple hyperplasie des tissus restés normaux.

PERTHES.

Chinois de 30 ans, idiotie, neurofibromatose, gigantisme de la main



Fig. 55. — Empruntée à Bland SUTTON. Neurofibromatose de type éléphantiasique au niveau du membre supérieur chez un indigène du Bengale. Petits nodules assez discrets en d'autres points du corps.

gauche avec participation du squelette intéressant surtout les 1^{er}, 2^e et 3^e doigts.

HEUSCH (voir fig.).

Femme de 29 ans. Cyphoscoliose et déformation thoracique en carène

depuis l'âge d'un an, premiers pas à 6 ans seulement, volumineux bourrelets cutanés pigmentés apparus dans l'enfance et augmentant depuis progressivement d'épaisseur. Taille 1 m. 26.

Nombreuses taches pigmentaires. Les bourrelets, qui paraissent correspondre à un névrome plexiforme, étaient beaucoup plus volumineux sur la face postérieure du thorax. Petites tumeurs du sillon bicipital gauche et du nerf radial gauche, bras gauche plus volumineux que le droit, la main gauche montre un gigantisme intéressant surtout les trois premiers doigts. Mort quelques jours après l'extirpation d'un gros bourrelet du dos. A l'intervention, volumineuses masses neurofibromateuses, allant de la région cervicale à la région lombaire. Nodules fibromateux dans les nerfs du sympathique et la médullo-surrénale.

L'interprétation de ces diverses dysgénésies associées, pouvant aller jusqu'à la néoplasie vraie, a fait l'objet d'hypothèses multiples. On avait voulu rapporter, autrefois, le gigantisme local à des facteurs d'ordre purement mécanique (par exemple, compression par des brides amniotiques) ; cette opinion est aujourd'hui abandonnée. Il en est de même de la théorie de BROCA, invoquant un développement anormal ou excessif du tissu osseux, mais qui, en fait, n'expliquait pas la participation des parties molles. L'hyperémie, également invoquée, n'est pas, à elle seule, un facteur suffisant, et BIER, dont les travaux sur la question sont bien connus, déclare n'avoir jamais vu d'hypertrophie pure qui ait pu lui être rapportée. Reste donc, comme seule hypothèse satisfaisante, celle d'un trouble trophique dans la sphère du sympathique. Elle avait été envisagée depuis longtemps en tenant compte des seules données cliniques. Par exemple, dans un cas de REDARD, la température locale du côté atteint était supérieure d'un degré à celle du côté sain. PEISER groupe sous le terme de « complexe sympathique » l'ensemble des modifications qu'on peut attribuer à un trouble du trophisme nerveux.

1^o des vaisseaux anormalement larges ou étroits,

2^o des téléangiectasies,

3^o des naevi,

4^o des pigments,

5^o des hypertrichoses et, plus rarement,

- 6° des différences de température,
- 7° des ulcères et dermatoses,
- 8° une sécrétion sudorale et salivaire anormale.

VOS-LOUDENDAL (fig. 8). Soudanais, âgé de 35 ans, avec gigantisme partiel des trois premiers doigts de la main droite. Cas de l'Hôpital Juliana de BANDOENG.

W. FISCHER (fig. 8). Chinois avec gigantisme partiel des trois premiers doigts de la main droite.

VAN DRIEL (fig. 8). Nègre, âgé de 18 ans, atteint de gigantisme partiel des trois derniers doigts de la main droite.

HEUSCH, à la fin de son exposé sur le gigantisme, conclut que les cas de gigantisme vrai primitif sont destinés à s'incorporer progressivement dans le groupe du gigantisme secondaire ou neurogène.

Sur la nature même de ce trouble les opinions sont variables. Selon HEUSCH, la suppression de la fonction sympathique dans une zone périphérique localisée entraînerait une hypertrophie neuro-trophique. Au contraire, SCHERER, à propos des lésions œsophagiques et gastriques de son cas, envisage une action d'excitation chronique des deux nerfs pneumogastriques sur la musculature lisse ; elle serait provoquée par les nodules neurinomateux développés sur leur trajet. Pour pouvoir appliquer avec discernement à chaque cas particulier ces diverses hypothèses physiologiques, il faudra dorénavant s'attacher à préciser les lésions et réactions différentes de chaque tissu. Les muscles striés ne semblent guère participer aux lésions ni même à l'hypertrophie physiologique. Il n'en est pas de même pour la musculature lisse de l'intestin dont les réactions hyperplasiques, comme l'a bien montré MASSON, peuvent s'associer à celles de la glie périphérique (complexe musculo-nerveux). Les troubles évolutifs, dans le tissu conjonctif et adipeux, sont plus fréquents et variables ; les plus intéressants sont ceux des os. PEISER a étudié comparativement les os de membres hyper-

trophisés et d'autres provenant de sujets normaux. Ses conclusions sont les suivantes :

« Dans le gigantisme partiel il ne s'agit pas d'une simple augmentation de volume, mais d'un trouble qualitatif de croissance de nature spécifique, avec des lésions, en partie hyperplasiques, en partie dystrophiques. »

En résumé dans cette question à peine ouverte, les premiers documents apportés peuvent déjà être groupés en une série continue tenant compte de l'intensité décroissante des lésions associées.

1^o Gigantisme et neurofibromatose dans l'intestin comme dans les nerfs du mésentère (cas d'OBERNDORFER).

2^o Gigantisme simple ou normal de la paroi intestinale, gigantisme et neurofibromatose des nerfs non seulement dans l'intestin, mais encore dans le pédicule mésentérique (cas de PICK).

3^o Gigantisme et neurofibromatose intéressant seulement les plexus nerveux intestinaux et ceux du mésentère, la paroi intestinale elle-même gardant un aspect normal.

4^o Neurofibromatose pure des nerfs de l'intestin et du mésentère sans gigantisme ni des nerfs ni de l'intestin (cas de SCHMINCKE).

Le cas résumé plus haut, de SCHERER, à l'étude minutieuse duquel il convient de se reporter, offre un intérêt particulier en raison de la diversité des lésions ; celles de l'œsophage et de l'estomac correspondant au groupe 3 ; celles de l'appendice aux groupes 1 et 2.

VII. — Malformations et dystrophies associées

A. — DANS LES OS

Les malades présentent rarement un développement somatique absolument normal. On observe parfois du *nanisme*. Ainsi la malade d'HALLOPEAU et FOUQUET (1901) mesurait 1 m. 40 à

22 ans. Une naine, étudiée par JEANSELME avait une scoliose dorso-lombaire.

Les troubles du squelette ont été spécialement étudiés par PIERRE-MARIE et COUVELAIRE qui décrivent : 1^o un ramollissement des os de la cage thoracique comparable à une ostéomalacie localisée, 2^o des lésions de la colonne vertébrale, en particulier la scoliose et la cyphose dorso-lombaire qui, en se surajoutant aux lésions précédentes déterminent une asymétrie du bassin, du thorax et une plicature du sternum.

La monographie de KIENBÖK et RÖSLER (1932) adopte la classification suivante :

- 1^o Arrêt du développement,
- 2^o Grandeur variable des membres,
- 3^o Exostoses,
- 4^o Epaissement et incurvation,
- 5^o Apposition, perte de substance, kystes,
- 6^o Syndactylie,
- 7^o Retard de consolidation,
- 8^o Tumeurs des os.

SCHINZ, reconnaît seulement quatre sortes de lésions :

- 1^o Atrophies partielles et arrêts de développement (hypoplasie),
- 2^o Hypertrophies partielles et développements anormaux (hyperplasie),
- 3^o Erosions osseuses, conséquence de la compression exercée par les tumeurs existantes,
- 4^o Ostéoporose et ostéomalacie des os longs et des vertèbres.

PELLEGRINO (1933) considère, dans son cas, les lésions du squelette comme consécutives à un trouble du système endocrino-sympathique, contrairement à BROOKS et LEHMANN qui admettent des neurofibromes des branches nerveuses périostiques.

Nous allons étudier successivement les variétés ou localisations suivantes :

- 1^o Coexistence des lésions osseuses avec un névrome plexiforme du voisinage ; cas de : BILLROTH et CZERNY, 1869, BRUNS 1870 (un cas), HERCZEL 1890 (deux cas), DESSAUER 1892, BRUNS 1892, ADRIAN 1901,

OULMONT et HALLER 1907, HARBITZ 1916, MONIZ 1923, PARKES-WEBER 1925, PATTET et Mc WHORTER 1929, APERT et ABRICOSOFF 1931, etc.

2^o *Malformations cranio-faciales*

L'asymétrie faciale est signalée dans les cas de : SCHLANGE (1889), PHILOW (1889), ZUSCH (1900), JEANSELME (1915), EHRLMANN (1921). Elle était associée à la microphthalmie droite avec déviation du nez à droite dans les cas de DANLOS, au genu varum (PISMENY 1913), en genu varum bilatéral (JEANSELME et ORILLARD).

Notons également les *lacunes dans l'occipital* (DESSAUER, FEINDEL, ADRIAN, cas 2), une lacune pétro-pariéto-occipitale congénitale (LAIGNEL-LAVASTINE et VALENCE).

Une perte de substance dans la cavité orbitaire avec encéphalocèle et exophtalmos pulsatile consécutifs (GALA).

L'agrandissement des trous optiques (V. D. HOEVE).

L'agrandissement de la selle turcique avec ou sans hypertrophie hypophysaire (ARNING, EHRLMANN, PULAY, PENZIAS, TUCKER, 2 cas), LOUST et CAILLIAU.

La *déformation ogivale* du palais a été signalée dans les observations de LEREDDE et BERTHERAND (1898), de FEINDEL et FROUSSARD (accompagnée de prognathisme), de MARIAU (avec asymétrie faciale).

La destruction de la pyramide pétreuse par une des tumeurs multiples (nerf facial) de la base du crâne (cas de BERGGRÜN). La dilatation de l'organe de l'ouïe (Benaky deux cas 1904, 1907). Une déformation du sphénoïde avec atrophie partielle du maxillaire supérieur (KREN, 1906, Homme de 24 ans).

Une déformation du sphénoïde avec dystrophie adiposogénitale chez un enfant de 9 ans 1/2 (LIER, 1914). Une exostose de l'apophyse mastoïde gauche chez un homme de 27 ans avec nanisme (STAHNKE, 1922..

La coexistence d'un éléphantiasis de la paupière supérieure et d'une dilatation de la selle turcique (VOGT, 1924 (deux cas) MINTSCHEVA, 1926 (1 cas). Le prognathisme (STARCK). La microcéphalie (DONKERSLOOT 1927). Les troubles dans l'ossification du frontal (MILLIAN et LÉVY), l'hydrocéphalie (RIZZOLI).

3) *Tronc* (colonne vertébrale et côtes)

A. *Déformations*. — Notons ici les observations d'AUDRY (scoliose accentuée avec lésions diverses de neurofibromatose chez la mère et sa fille), de SCHERBER (cyphoscoliose, allongement d'un péroné et déformation des deux os de l'autre jambe), de SPIETHOFF (cyphoscoliose apparue à l'âge de 12 ans à laquelle ont succédé des lésions cutanées 5 ans plus tard, chez une femme de 35 ans), de WECHSELMANN (cyphoscoliose et lordose de la colonne vertébrale, déformation des côtes, inégalité des omoplates), de BENAKY (déformations thoracique et vertébrale), de HAUSHALTER (cyphoscoliose dorso-lombaire avec lésions du squelette du membre supérieur), de NEGRONI (scoliose dorso-lombaire à convexité gauche et scoliose de compensation cervico-dorsale supérieure à convexité droite), de CHIRAY et CORYLLOS (cyphoscoliose accentuée), de DEBOVE (thorax déformé, cyphoscoliose accentuée), de SAHUT (déformations thoraco-vertébrales très marquées).

STALMANN, dans son étude récente (*Virch. Arch.*, t. 289, 96, 1933) signale la cyphoscoliose dans presque la moitié (43 %) de ses 15 observations, après avoir éliminé les simples déformations peu marquées ou secondaires à la différence de longueur des membres inférieurs.

ADRIAN donnait un pourcentage beaucoup plus faible (7 % sur 447 cas). (La différence tient sans doute à ce que STALMANN étudiait les cas sélectionnés d'un service d'orthopédie).

La cause des déformations vertébrales est la décalcification du tissu osseux, assez marquée dans certains cas pour qu'on puisse couper l'os au couteau. HOISNARD a donné à cet état pathologique le nom de cachexie osseuse et dans certains cas on constate des déformations ostéomalaciques décrites en particulier par STALMANN, LAIGNEL-LAVASTINE et RAVIER (1927), LION et GASNE (1904), WECHSELMANN (1910), COULD (1917).

MARIE et COUVELAIRE, (1900) avaient observé à l'autopsie d'un sujet de 52 ans porteur des tumeurs nerveuses multiples coïncidant avec un ramollissement des côtes et des vertèbres.

Les déformations costales sont signalées dans de très nombreux cas.

B. *Spina bifida*. — LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN 1924, BROOKS et LEHMANN 1924, KLOSE 1926 (Radio dans les 3).

C. Modifications des vertèbres du canal vertébral et des trous intervertébraux, elles sont le plus souvent secondaires à la compression ou l'envahissement par la tumeur.

a) Dilatation du canal vertébral : BERGGRÜN (autopsie) 1897, KOBYLENSKY (autopsie) 1904, GULEKE 1916 (cas 2 opération).

b) Dilatation des trous intervertébraux : CZERNY (autopsie) 1874, GERHARDT (autopsie) 1878, ANTONI 1920 (cas 2, autopsie).

c) Dilatation du canal vertébral et des trous intervertébraux : GENERSICH 1870 (autopsie).

d) Ramollissement fonte ou érosion des corps vertébraux :

ARNOZAN 1885, ROLLESTON 1899, THOMSON 1900, BANSE 1908 (tous avec autopsies). VEREBELY 1928, KLOSE 1926, MENER 1927, GÖTT 1927, MENER-CUSHING 1929, BERGGRÜN, dilatation du canal vertébral très marquée (1897). SCHESINGER et KOLESKO 1898 (préparation du musée), canal vertébral et arcs vertébraux dilatés. GULEKE (1922), tumeur en sablier ayant élargi le trou intravertébral ; GORLITZER (1929), lésions cutanées multiples d'aspect éléphantiasique sur l'épaule gauche, l'avant-bras et le sein, cyphoscoliose, absence des 1^{re} et 2^e côtes, tumeur des racines cervicales (autopsie).

4^o *Bassin*

A. Asymétrie, épaissement, exostoses BRUNS 1870, DESSAUER 1897, HARBITZ 1916, GOULD 1917/18, LEHMANN 1926, KOLEPKE 1911 (cas 1).

B. Ramollissement et kystes.

BROOKS et LEHMANN 1924.

5^o *Membres*

a) *Arrêts de développement* :

PELLEGRINO 1902 (cas 1) pied et jambe atrophique, tumeur périostique sur le tiers inférieur du tibia. JEANSELME 1904 (jambe gauche).

b) *Inégalité de développement* :

STAHNKE 1922, LAIGNEL-LAVASTINE et FROELICHER 1924, VOGT 1924, FLIEGEL 1925, LEHMANN 1926, PERTHES 1902, STARCK 1928.

c) *Exostoses* :

CARRÉ 1892, BENAKY 1904, FLIEGEL 1925, LEHMANN 1926.

d) *Épaississement et déviation* :

JEANSELME et ORILLARD 1894, CASTRANUOVO 1920, BROOKS et

LEHMANN 1924 (cas 2). REGNARD et DIDIER 1924, HEUSCH 1927, POTTER et Mc WHORTER 1929, BABONNEIX, TOURAINE et PALLET 1925.

e) *Lésions kystiques superficielles ou profondes :*

BROOKS et LEHMANN 1924, FLIEGEL 1925.

f) *Syndactylie et Ectrodactylie :*

BÉNAKY 1907, APERT 1919.

g) *Pseudarthroses :*

STALMANN (*Virch. Arch.*, t. 289, 96, 1933).

h) *Retard dans la consolidation des fractures :*

OTTOLIA 1908.

i) *Gliomes des nerfs de l'os.*

Une récente étude de PEERS (*Am. J. of Path.*, 1934, t. 10) met en évidence le développement d'un gliome périphérique malin à l'intérieur d'un os long aux dépens de formations schwanniennes. L'auteur américain a étudié une tumeur du cubitus développée chez un homme de 55 ans (radio et microphoto). Une première intervention en vue d'une biopsie montra un tissu gris friable avec de petites taches jaunâtres et de larges zones de tissu d'aspect clair et translucide. On fit une amputation du bras et la tumeur fut étudiée dans d'excellentes conditions techniques après les multiples fixations requises pour l'étude des tumeurs nerveuses. Elles ont mis en évidence l'origine schwannienne. L'auteur souligne que ces faits sont bien différents des cas de gliomes périphériques des parties molles envahissant secondairement les os. La seule observation analogue serait celle de BROOKS et LEHMANN (*Surg. Gyn. Obst.*, 1924, t. 38) où on trouva dans le tibia un kyste périostique associé à des déformations osseuses multiples sur un sujet présentant des lésions de neurofibromatose.

j) *Lésions diverses ou associées :*

Tibia en lame de sabre (MICHAEL).

Atrophie du péroné avec ramollissement du cubitus (HALLOPEAU et JEANSELME), ramollissement du cubitus avec cyphoscoliose cervico-dorsale (LION et GASNE), absence du péroné gauche (ADRIAN, cas 6), excroissance du tibia (BENNAKY), hyperostoses des côtes et des poignets (SAHUT, atrophie congénitale du bras gauche avec syndactylie (BENNAKY), cyphoscoliose due à un arrêt de développement de la jambe gauche par absence de la partie médiane du péroné, voûte palatine ogivale, déformation des oreilles, ptosis des paupières (JEANSELME, 1905) longueur démesurée des membres supérieurs, scoliose cervico-dorsale, héli-atrophie cranio-faciale, atrophie de la selle turcique, débilité mentale (JEANSELME, 1915), asymétrie crânienne, prognathisme, voûte palatine ogivale, hypertrophie du pied et de la main

gauche, agrandissement de la selle turcique (ROUBINOVITCH et REGNAULT DE LA SOUDIÈRE), atrophie des os et muscles d'un membre avec syndactylie (BENAKY, 1907), atrophie du deltoïde gauche et déformation du pied gauche (VIEGAS, 1914).

B. — DANS LES VISCÈRES

Ectopie testiculaire assez fréquente (JEANSELME et ORILLARD, POISSON et LERAT), polyorchidie (PÉAN) polymastie (APERT), polythélie (FEINDEL), absence d'un rein avec utérus bicorné (ADRIAN, cas 2), prognathisme, asymétrie faciale, atrophie du testicule droit, ptose du foie emphysème pulmonaire (KLIPPEL et MAILLARD). LEWIN (*Med. Klinik*, 1930, 1000) 2 cas associés avec l'inversion viscérale totale ou la simple dextrocardie.

VIII. — Rapports de la neurofibromatose avec la lipomatose

HUTCHINSON (1884) souligna le premier que la lipomatose symétrique était souvent associée à des états nerveux et que les phénomènes douloureux pouvaient accompagner ou même précéder le développement des masses lipomateuses. Depuis, une série d'observations, BAUMGARTNER, BUCHTERKIRCH et BUMKE, GROSCH, ISRAËL et MADELUNG confirment que la lipomatose symétrique peut être associée à des troubles nerveux ou trophiques de caractère soit local, soit général, traduisant l'atteinte du système nerveux central et périphérique. Les observations anciennes de MEERBECK (1887) mentionnent une série de cas de lipomes dans lesquels l'examen histologique montra la présence de fibres nerveuses. ALSBERG (1892) confirme ce fait et signale, en outre, la *présence simultanée, chez le même malade, de neurofibromes et de nombreux lipomes*.

Une récente étude de ADAIR (en collaboration avec PACK et FARRIOR) vient d'attirer l'attention sur ces faits restés plutôt méconnus jusqu'ici. Ces auteurs estiment que les lipomes multiples sont, en général, d'origine nerveuse bien que l'histopathologie n'ait pas encore apporté sur ce point des arguments décisifs. Ils soulignent, en particulier, les faits suivants : les lipomes multiples et les neurofibromes ont les mêmes zones de

prédilection (épaule, creux poplité, bras, cuisse, région lombaire) et les mêmes variétés topographiques cutanées ou pédiculées, sous-cutanées, aponévrotique et viscérales. Les lipomes multiples peuvent se développer dans *le poumon et le foie qui, à l'état normal, ne montrent pas de tissu adipeux*. Les taches

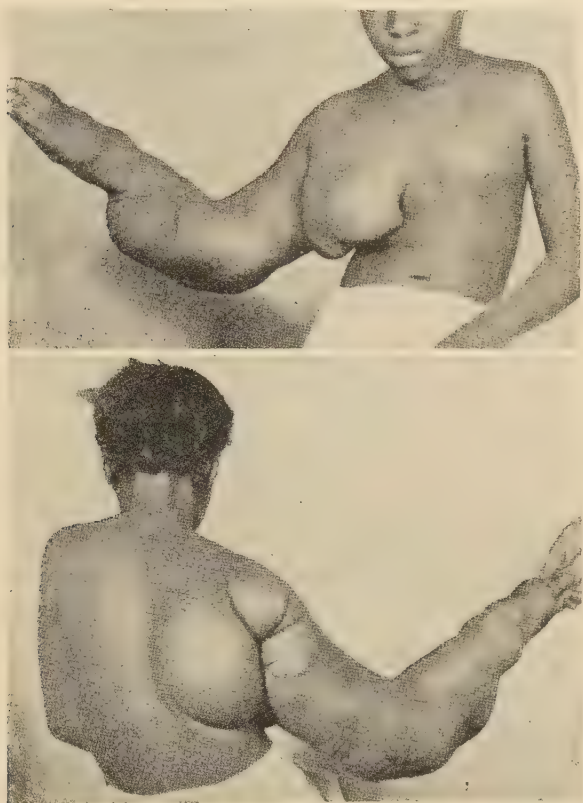


Fig. 56. — Lipomatose diffuse asymétrique du bras droit chez une jeune négresse avec lipomes lymphangiectasiques localisés à l'aisselle, l'épaule et au coude. Cas d'ADAIZ et PACK. *A. J. Of. Cancer*.

pigmentaires café au lait se retrouvent souvent dans la lipomatose multiple ou symétrique. Les deux lésions apparaissent de préférence chez des sujets jeunes ; l'extirpation des nodules est parfois suivie dans les deux cas de cicatrices douloureuses ; la prédisposition héréditaire, si fréquente dans la neurofibromatose, se retrouve parfois dans les lipomatoses multiples et

elle y serait plus fréquente si on la recherchait systématiquement (observations de BONNEFOUS et VALDIGUIER, de CANNON, ESQUIER, LEVEN, etc...). Nous reproduisons, dans la figure 56, d'après les auteurs de New-York, un des cas les plus intéressants de leur mémoire : Il s'agit d'une négresse de 6 ans sans antécédents familiaux spéciaux et dont les trois frères et sœurs sont restés normaux. La tuméfaction lipomateuse du membre supérieur se serait manifestée à l'âge d'un an, intéressant d'abord la face postérieure de l'épaule et du coude, sur lesquels apparurent de l'œdème et des taches pigmentaires. L'avant-bras fut ensuite envahi, et la peau sus-jacente offre un aspect rappelant celui des chéloïdes. A noter d'ailleurs que le membre atteint a gardé sa longueur normale (contrairement à ce que nous observons dans les cas d'hypertrophie locale ou de gigantisme proprement dit). Enfin les auteurs soulignent que l'aspect de la peau épaissie du coude et de l'épaule rappelle celui qu'on observe dans les formes éléphantiasiques de neurofibromatose.

Récemment HELLIER vient de donner (*Lancet*, 1935, t. 1, p. 204) l'arbre généalogique d'un cas dans lequel, le père et la mère étaient atteints de lipomes multiples. Cinq sur huit filles étaient atteintes de la même maladie, particulièrement sur les avant-bras. Les trois filles qui jusqu'ici ne sont pas atteintes, sont encore jeunes. Comme chez la mère, les lipomes n'ont apparu qu'à l'âge de 63 ans (chez le père à l'âge de 20 ans), on peut admettre que les autres filles peuvent encore être atteintes ultérieurement. Les deux frères des 8 filles étaient indemnes.

IX. — Rapports de la neuro-fibromatose avec les troubles endocrinien

Ils restent encore des plus discutés. Pour certains auteurs, par exemple TUCHER (1923), LEVIN (1924), MOSBACHER (1929), les liens pathogéniques avec des endocrinopathies, d'ailleurs variables suivant les cas, sont évidents. Au contraire, pour d'autres, il s'agit simplement de coïncidences ou d'associations secondaires ; c'est l'opinion de SZONDI et KENNEDY, de MISCKOLCZY, de STARCK (qui admet, à la vérité, un facteur étiologique tenant

sous sa dépendance, à la fois la lésion nerveuse et les symptômes endocrines) ; c'est aussi celle de DOMBROWSKY qui souligne l'inconstance ou l'apparition souvent tardive de ces derniers. De même PRANGE considère que les signes d'insuffisance pluri-glandulaire sont secondaires ou accessoires. PENDE rattache la genèse de la dystrophie neurofibromateuse à deux facteurs : l'un général ou constitutionnel, représentant une malformation parfois héréditaire du système endocrino-sympathique l'autre accidentel et surajouté, de nature variable (choc, trauma, toxi-infection) qui agirait également, par l'intermédiaire du système endocrino-sympathique, sur le tissu nerveux.

Nous allons envisager successivement les divers groupes de faits anatomo-cliniques présentant, pour cette question, un intérêt spécial.

a) Infantilisme.

BOGROW a vu un jeune homme de 17 ans qui donnait l'impression d'un garçon de 8 à 9 ans.

Un garçon de 14 ans étudié par KRUGER montrait de l'infantilisme, une aplasie thyroïdienne presque complète, de petits testicules et une déficience intellectuelle marquée.

b) ROSENBERG signale une ectopie unilatérale ; WISE et ELLER l'ectopie chez deux frères, FREUND observe une gynécomastie liée à une tumeur d'un testicule.

c) Ovaire.

BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE ont noté la croissance accélérée de nombreuses tumeurs molluscoïdes de la région mammaire au moment de la ménopause. BERNARD a vu les nodules cutanés disparaître après l'ablation d'un kyste de l'ovaire.

d) Corps thyroïde.

Le crétinisme est signalé par ADRIAN, STROHMEYER, SCHUCH et OTTOLIA. SCHIFFNER l'observe même chez deux frères ; le malade d'ANDUEZA atteint de crétinisme, présentait un neurofibrome dans la région thyroïdienne. Le myxœdème se retrouve

dans les observations de PICK et REBATTU, de MEIGE et FEINDEL, de GORDON. L'hypoplasie ou l'hypothyroïdisme simple, dans celles de LAIGNEL-LAVASTINE, de DOMBROWSKY, de ROEDERER : dans cette dernière, la mère du malade présentait des taches pigmentaires sur la peau. HERMANN a publié deux observations : dans l'une le corps thyroïde était petit, dans l'autre il manquait complètement. Le malade de GALANT présentait à la fois le syndrome de LOESCHKE, le myxœdème et de l'idiotie mongolienne. DEBOVE signale la coexistence d'infantilisme thyroïdien avec la pigmentation et la neurofibromatose. Le goitre et l'hyperthyroïdisme se retrouvent dans les cas de LEVIN, de ROSENTHAL, d'HALLOPEAU et RIBOT, de BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE.

e) *Parathyroïdes.*

SCHLESINGER signale la coexistence de tétanie.

f) *Hypophyse.*

Les symptômes observés sont de nature très diverse : acromégalie, gigantisme, syndrome adiposo-génital, diabète.

L'acromégalie se retrouve dans les cas de DE CASTRO, de LOUSTE, CAILLIAU, DARQUIER, de WERTHER, de STOKES, de FREUND, de TUCKER ; ce dernier a vu, dans trois cas, une acromégalie plus ou moins complète, dans un, un hypofonctionnement de l'hypophyse, dans un, une dystrophie adiposo-génitale. Dans un cas de SPILLMAN, on trouva une tumeur de la selle turcique. LIER, chez un garçon de 9 ans, trouve la dystrophie adiposo-génitale associée à une neuro-fibromatose généralisée, la radiographie montrait au voisinage de l'hypophyse une tumeur probablement neuro-fibromateuse. Le malade avait une petite taille, un genu valgum bilatéral, des pieds plats, une infiltration adipeuse, un crâne volumineux, une déviation de la colonne vertébrale, de l'ectopie testiculaire des taches pigmentaires.

Le diabète est signalé dans les cas de BOHN et de LOUSTE. On peut avoir des tumeurs hypophysaires sans acromégalie (BARBER et SHOW) ou un simple élargissement de la selle tur-

cique (MONSELISE). Dans le cas d'ADIE l'élargissement de la selle turcique coïncidait avec l'adiposité et des vertiges.

g) *Epiphyse.*

MALLAM, chez un garçon de 8 ans, note la coexistence d'un syndrome de puberté précoce lié à une tumeur de la glande pinéale.

KREIBICH a fait le diagnostic de tumeur probable (neurinome) de la région pinéale dans un cas où s'était développée une dystrophie adipo-génitale avec cécité.

h) *Surrénales et paraganglions.*

L'insuffisance surrénale est souvent notée. LEVIN, en 1921, avait réuni 50 cas avec symptômes de maladie d'Addison ou de simple addisionisme (asthénie, hypotension, hypochromose, vomissements, mélanodermie, etc...)

Dans 14 cas avec examen des glandes vasculaires sanguines à l'autopsie il trouvait 12 fois des lésions surrénales. Des cas de même ordre ont été signalés par VIGNOLO-LUTATI, ROEDERER, CHAUFFARD, MONSELISE (autopsie) TUCKER (7 cas avec hypotension) LESZINSKI et CARRERA. Mais le fait le plus intéressant, et d'ailleurs rare, est la présence d'une hyperplasie ou tumeur, tantôt juxta-surrénale et neurofibromateuse, tantôt médullo-surrénale (tumeur des cellules chromaffines).

MAINNINI décrit par exemple une neurofibromatose avec insuffisance surrénale suraiguë et progressive qui montra à l'autopsie un neurofibrome intra-surrénal.

Les cas de paragangliome surrénal chez des sujets neurofibromateux sont aujourd'hui assez nombreux. Ceux de SIUSUKI et de KAWASHIMA sont des plus nets ; ceux de CHAUFFARD, MARCHAND, HEXHEIMER moins faciles à classer. On se reportera pour cette question à l'étude d'Arzemar sur le Paragangliome surrénal (Monographie IV du laborat. Peyron. Le François, éditeur, 1930).

Cette association de la neuro-fibromatose et du paragangliome peut faciliter le diagnostic de la tumeur dans les cas où le syndrome d'hypertension paroxystique auquel celle-ci donne lieu, manquerait ou resterait fruste.

i) Syndromes polyglandulaires.

Très variables dans leur signification et surtout dans leur netteté ils sont signalés dans les observations de TUCKER de LEVIN, de MOSBACHER, de CASTRONUOVO, de STARCK.

Ce dernier a pu suivre sa malade pendant plus de 23 ans. A 2 ans, on nota du rachitisme, de la scoliose, une pigmentation cutanée, des signes basedowiens ; ces derniers devinrent très marqués à l'âge de 4 ans, puis à 9 ans apparurent des signes de myxoedème. Pendant toute son enfance la malade montra d'ailleurs des troubles nerveux divers : chorée, psychisme anormal. Le diabète d'origine probablement hypophysaire se manifesta à 9 ans, et à partir de la douzième année on nota un énorme allongement du bras gauche, puis du bras droit (21 ans) que Starck rattache à une acromégalie. La menstruation débuta à 14 ans et s'effectua régulièrement jusqu'à 25 ans. Une grossesse déclencha des symptômes d'hyperthyroïdie avec accroissement brusque d'un goitre jusqu'alors très lent. Ces symptômes disparurent après la grossesse. La pigmentation cutanée apparue à un âge précoce et un fibrome molluscoïde qui s'était développé à 22 ans, s'accrurent pendant la grossesse, la neurofibromatose elle-même n'était apparue qu'à 17 ans.

Symptômes divers.

LÉRY et TZANCK ont observé, dans un cas de neurofibromatose une héli-atrophie intéressant toute la longueur du corps avec une héli-atonie du même côté, des phénomènes sympathiques (sueurs unilatérales, léger degré de myosis et de ptosis). De même l'héli-atrophie de la face a été signalée plusieurs fois (ROEDERER, NADEL).

LEDERMANN a noté l'association d'une cataracte bilatérale chez une femme de 56 ans et SAVIN celle de la sclérodermie.

Le syndrome de Leschke.

Cet auteur a décrit sous le terme de dystrophie pigmentaire un ensemble de symptômes observés chez des sujets atteints de neurofibromatose ordinairement fruste et présentant en même temps une insuffisance pluri-glandulaire. Ces symptômes sont les suivants : infantilisme physique et mental, pigmentation cutanée simple ou naevique, obésité, hypoplasie génitale, ralentis-

sement du métabolisme, hypotonie, asthénie ; parfois gigantisme ou hypothyroïdie. Des exemples assez nombreux en ont été décrits par ULMANN, HOFFMANN, GALANT, BARBER et SHAW, mais l'accord est loin d'être établi sur la signification et la délimitation du syndrome.

CHAPITRE II

I. — Formes cliniques

Les lésions et troubles fonctionnels des divers appareils que nous venons d'énumérer sont rarement rencontrés au complet, et il existe une série de variétés anatomo-cliniques plus ou moins complètes ou frustes suivant les cas.

Nous distinguerons, avec CORNIL et SCHUMANN :

A. La *forme généralisée* représentée par l'association de la forme dermatologique complète avec la forme diffuse névragique. Elle serait assez rare. Aux 25 cas groupés dans la thèse de MARINO-MARTIN viennent s'ajouter, en France, les cas plus récents de DUPOUY, COURTOIS et PILLIARD, KISSEL et BEAU, de ROGER et ALLIEZ.

B. Les *formes dissociées* où les lésions se localisent au niveau du système nerveux périphérique ou du système nerveux central. On peut distinguer :

(1) — La *neurogliomatose périphérique* représentant elle-même plusieurs variétés :

a) la *forme dermatologique pure*, forme la mieux connue, où les tumeurs sont plus ou moins étendues et développées. Les tumeurs gliales peuvent prendre un volume considérable, réalisant, dans certains cas, le névrome plexiforme déjà décrit, ou être complètement absentes, comme dans la dermo-fibromatose pigmentaire de CHAUFFARD. Cet auteur a isolé, sous ce nom, les cas dans lesquels les tumeurs sont en apparence complètement indépendantes des nerfs adjacents. Ayant constaté cette intégrité au cours d'une autopsie, CHAUFFARD avait cru pouvoir conclure à l'existence, dans certains cas, d'une fibromatose pure, sans aucun lien avec les nerfs et leur périnèvre. Cette doctrine exposée dans la thèse de LEHL (1896) a été, dans la suite,

admise par divers auteurs : CAMPANA, BASTIANNELLI, KARWOWKI, JEANSELME, DARIER, TAILHEFER, MILIAN, RAYMOND et ALQUIER, SARAZANAS (*Thèse Paris*, 1904) KYRIELIS (cas 2 et 3) MARIE et BRANCA, TOUCHE, RAYMOND et ALQUIER etc... Toutefois, la plupart des cliniciens n'ont pas accepté ce dualisme, BERTEIN, par exemple, (*Gazette des Hôpitaux*, 1913) considère les fibromes dermiques comme des névromes terminaux. D'autre part, l'histopathologie, en particulier à la suite des études fondamentales du professeur MASSON, exposées plus loin, est nettement favorable à la doctrine uniciste d'une gliomatose périphérique.

b) La *gliomatose périphérique*, souvent associée à la précédente, représentée par des tumeurs moniliformes ou diffuses, simples ou multiples, siégeant sur les nerfs périphériques et au niveau des organes internes.

(2) — La *neurogliomatose centrale*, surtout intéressante au point de vue neurologique et dont on peut également distinguer plusieurs variétés cliniques :

a) *Forme intéressant tout le névraxe* avec dissémination des tumeurs à la fois sur les racines, la moelle, l'encéphale, les nerfs craniens et la méninge. Cette variété, très rare, peut se manifester cliniquement de façons très diverses : crises d'épilepsie, déficit intellectuel congénital syndrome d'hypertension intracranienne.

b) *Formes plus localisées*, siégeant sur un ou plusieurs nerfs craniens, en particulier l'acoustique, puis le facial, le glosso-pharyngien, le moteur oculaire commun, le trijumeau, etc., déterminant des symptômes variables suivant le nerf ou les nerfs intéressés.

Dans la *localisation médullaire* la neurofibromatose peut simuler les maladies les plus diverses : Sclérose latérale amyotrophique, syringomyélie et surtout phénomènes de compression médullaire, cas le plus fréquent.

Ces diverses formes et variétés anatomo-cliniques peuvent s'associer de diverses façons et réaliser ainsi un tableau clinique des plus variables.

(3) *Les formes frustes.* — Les premières observations sont celles de LANDOIS et VARIOT (1883) signalant une neurofibromatose pigmentaire sans tumeurs cutanées.

Ensuite la question fit l'objet d'une série de travaux de CHAUFFARD, FEINDEL, OPPENHEIM et surtout THIBIERGE. Ce dernier avait étudié une femme de 26 ans qui présentait, depuis la naissance, des taches pigmentaires sans aucun nodule fibromateux. Selon lui « *l'état général, l'habitus du sujet, liés à une certaine forme bien déterminée de pigmentation cutanée, suffisent à établir d'une façon indiscutable le diagnostic de la maladie* ».

ODDO, développant la conception de FEINDEL et d'OPPENHEIM décrivait, comme variétés anatomo-cliniques de l'affection, les cas avec tumeurs nerveuses, ceux avec tumeurs cutanées molluscoïdes, ceux avec pigmentation punctiforme (lentigo généralisé) ou en nappe (mélano-dermie congénitale).

BERTEIN, sans aller jusqu'à rattacher à la neurofibromatose les simples pigmentations, distingue comme variétés frustes les trois formes suivantes :

- 1^o Tumeurs de la peau et des nerfs sans pigmentation.
- 2^o Tumeurs des nerfs avec pigmentation,
- 3^o Tumeurs cutanées avec pigmentation.

FEINDEL et OPPENHEIMER avaient été conduits aux conclusions suivantes :

1^o L'un des symptômes fondamentaux peut manquer sans que l'aspect général du porteur des trois autres phénomènes soit beaucoup modifié.

2^o Si deux symptômes manquent, il s'agit encore de maladie de Recklinghausen. Les deux symptômes présents peuvent se combiner de diverses façons. Les formes qui se présentent uniquement avec des tumeurs d'une part et uniquement avec des pigmentations d'autre part sont des types bien nets.

3^o Lorsqu'il n'y a qu'un des signes fondamentaux la neurofibromatose peut être affirmée s'il s'agit de neurofibromes multiples.

4^o Mais dans les trois autres cas, c'est-à-dire molluseum généralisé, mélanodermie congénitale, taches lenticulaires, il ne s'agit plus de maladie de Recklinghausen proprement dite, mais de formes connexes.

5^o Ainsi, la forme complète de la maladie de Recklinghausen apparaît finalement comme un centre autour duquel se groupent d'abord les formes incomplètes légères, puis les formes abortives, et enfin, plus loin encore, les formes uniquement voisines.

JOST (1926) accepte, d'une façon générale, cette manière de voir. Par contre, SAALFELD, dans son récent exposé du *Traité de Dermatologie* de JADASSOHN, considère qu'il n'y a pas lieu de rejeter au second plan les trois variétés frustes précédentes pour retenir uniquement les cas avec tumeurs, et *il souligne avec raison que, dans le problème de l'hérédité, toutes les variétés dites frustes, ont le même intérêt.* Il relate, en particulier, les observations de SIEMENS sur 4 familles atteintes de neurofibromatose. Dans chacune d'elles, on trouve un sujet, généralement âgé, ne présentant que des taches pigmentaires. Il souligne d'autre part, que les divers symptômes de la neurofibromatose sont loin d'être toujours synchrones, de sorte qu'il est difficile, dans les cas à symptômes réduits, surtout chez les sujets jeunes, d'établir s'il s'agit d'une forme incomplète dont l'évolution est destinée à se poursuivre, ou d'une forme fruste ne variant. Il est établi en effet, que certains symptômes peuvent apparaître assez tard (après 40 ans). Dès lors, SIEMENS *considère les formes abortives ou frustes, du moins chez les sujets jeunes, comme de simples stades précoces.*

En somme, l'étude des cas familiaux et héréditaires, aujourd'hui nombreux, tend à confirmer et même à étendre la notion des formes frustes qui passent au premier plan pour le dépistage de l'affection au début. Ainsi, dans la neurofibromatose, comme dans d'autres malformations, par exemple, l'angiomatose kystique cérébro-rétinienne (maladie de LINDAU et de V. HIPPEL), il faut le plus souvent, pour retrouver l'ensemble du tableau clinique, disposer dans la même famille de plusieurs cas se complétant mutuellement.

Il nous reste à signaler, comme variété fruste et exceptionnelle, le ganglioneurome. GEYMULLER l'a vu, dans un cas, précéder la neuro-fibromatose. On pourrait également classer parmi les formes frustes certains symptômes comme le syndrome de LESCHKE qui est signalé à propos des associations endocriniennes. Mais, en fait, il s'agit plutôt de manifestations collatérales ou

associées qui gardent, d'ailleurs, un intérêt considérable pour l'interprétation des facteurs héréditaires.

II. — Diagnostic

Il est en général facile dans la forme dermatologique complète.

Le diagnostic différentiel, dans certain cas, est à faire avec les affections suivantes :

1^o Les *lipomes* et *fibrolipomes multiples*. Ils se distinguent par leur consistance molle, lobulée, leur caractère indolore, leur ubiquité, leur distribution plus ou moins symétrique et l'absence de pigmentation.

2^o Les *dermatomyomes* ou *léiomyomes cutanés* se distinguent par leur caractère parfois douloureux et leur durcissement sous l'influence de la pression, des irritations locales ou de l'action du froid, par contraction des fibres musculaires.

3^o Les *angiomes* et *lymphangiomes tubéreux multiples*.

4^o Les *nævi verruqueux multiples*. THIBIERGE, WEISENBACH et FEILL en ont présenté un cas simulant la maladie de Recklinghausen

5^o La *sarcomatose cutanée* plus ou moins généralisée. LAPEYRE et LABBÉ ont publié, en 1900, le cas d'un garçon de 19 ans porteur de divers stigmates de dégénérescence avec déficit intellectuel. Il présentait un volumineux *nævus pigmentaire* et *pilaire* dont la topographie sur le tronc et la cuisse rappelait un costume de bain. On observa l'apparition rapide d'un nombre considérable de nodules cutanés ou profonds coïncidant avec une cachexie profonde. Mort. A l'examen histologique des petits nodules, on trouve des nodules sarcomatiformes d'apparence globo-cellulaire infiltrant les ganglions, les viscères et le système nerveux.

6^o Les *tumeurs à cysticerques de la ladrerie cutanée*, affection rare, petits nodules ronds et durs du volume d'un noyau de cerise et siégeant plus ou moins profondément dans l'hypoderme.

7^o Les *chéloïdes multiples* dont le caractère parfois familial a été noté par HEBRA.

8° Le *molluscum contagiosum* se distingue par le caractère spécial de ses tumeurs : petites élevures hémisphériques perlées et ombiliquées laissant sourdre une matière crémeuse ou pâteuse à la pression.

9° Les *syphilides lenticulaires et papilleuses*.

10° Les *gommès multiples* de la peau.

11° Les manifestations cutanées de la *maladie de Hodgkin* (ELLIOT et BEIFELD).

12° La forme nodulaire de la *maladie de Dercum*.

13° La *verruca peruviana* qu'on ne voit jamais dans nos climats et qui se traduit dans sa forme chronique par des nodules cutanés durant des mois et parfois plusieurs années.

14° La *maladie d'Addison*, en particulier, sa forme fruste, décrite par THIBIERGE, dans laquelle on retrouve simplement quelques pigmentations cutanées avec des troubles psychiques. Le diagnostic est parfois difficile en raison d'un certain nombre d'observations de maladie de Recklinghausen associée à des troubles surrénaux. Toutefois la pigmentation muqueuse habituelle dans la maladie d'Addison est exceptionnelle dans la maladie de Recklinghausen.

15° Les *simples fibromes molluscum généralisés* sans nævi et sans tumeurs nerveuses peuvent représenter en réalité une forme initiale ou fruste de la neurofibromatose.

16° Le diagnostic des lésions associées du système nerveux central, parfois difficile, peut cependant être établi en tenant compte de la présence des symptômes cutanés. Il sera à faire dans des conditions très variables : phénomènes d'hypertension, surdité, cécité, paralysies, etc...

III. — Pronostic

La maladie de Recklinghausen est en général bénigne. Elle persiste ordinairement pendant toute la vie sans provoquer de troubles graves. Il est exceptionnel que les douleurs deviennent assez intenses pour justifier l'amputation. Les malades peuvent atteindre un âge avancé, comme le montre, en particulier, la statistique du 2^e mémoire d'ADRIAN : deux malades morts à 80 et 88 ans ; 8 entre 70 et 76 ans ; 23 entre 60 et 69 ans.

En ce qui concerne les cas avec tumeurs cérébrales et médullaires, il n'y a pas de règle générale. La mort peut être rapide, mais il y a des cas où l'évolution a été moins brutale et d'autres où l'opération a apporté une amélioration.

Le pronostic est évidemment assombri par des maladies intercurrentes. Dans la forme héréditaire et familiale il est difficile à fixer. Selon certains auteurs, les symptômes s'aggravent dans la descendance, pour d'autres les phénomènes deviennent de plus en plus abortifs.

L'influence des traumatismes sur l'augmentation du volume des tumeurs a souvent été notée : compression par un pansement (FEINDEL et OPPENHEIM), bandage herniaire (VIGNOLO-LUTATI). Les accouchements semblent parfois agir comme un traumatisme (FEINDEL, FISCHER). Dans les cas de FISCHER il n'y avait que des taches pigmentaires. Pendant la grossesse apparurent, en même temps que des douleurs des membres et de la tête, des tumeurs douloureuses. Les douleurs et la croissance des tumeurs s'arrêtèrent après l'accouchement. E. HIRSCH note une paralysie provoquée par la croissance d'une tumeur médullaire pendant la grossesse et une régression des tumeurs cutanées et de la paralysie après la grossesse.

Dans le cas de LABOUIERIE (1899), le port d'un ceinturon et d'un baudrier semble avoir influé sur la croissance des tumeurs de la poitrine et du dos.

Le développement secondaire d'une tumeur maligne qui assombrit le pronostic est envisagé plus loin.

CHAPITRE III

DÉGÉNÉRESCENCE MALIGNE ET TUMEURS ASSOCIÉES

La neurofibromatose reste ordinairement bénigne et offre une évolution lente. Toutefois, il n'est pas rare de voir une des tumeurs profondes des troncs nerveux ou un nevrome plexiforme superficiel présenter un développement prépondérant (tumeur royale) ; dans ce cas, son extirpation sans être toujours suivie d'une récidive peut déterminer une poussée du même ordre en un autre point du système nerveux périphérique. Parfois enfin c'est une véritable transformation maligne avec métastases. Ces faits ont été décrits sous des noms divers, neurosarcomes, myxomes, sarcomes : cette terminologie variable tient à ce que la nature et l'origine de la prolifération ont été longtemps l'objet de conceptions divergentes. Les tumeurs, malignes des autres appareils sont rares dans la neurofibromatose ou du moins n'y présentent pas une fréquence spéciale. On a signalé quelques cas de cancers gastriques (SIEMENS, HARBITZ) de cancer du sein (TAVANI-MUTO) un kyste de l'ovaire (BÉRARD, 1902) mais *la diathèse cancéreuse reste ici limitée au système nerveux*, contrairement à ce qui s'observe dans la sclérose tubéreuse où les tumeurs viscérales (cœur et surtout reins) sont si communes. Le seul type néoplasique relativement fréquent, et d'ailleurs bénin, qui se surajoute à la maladie de Recklinghausen, est celui des tumeurs surrénales, mais en réalité il s'agit ordinairement de paragangliome, c'est-à-dire d'une néoformation qui doit être comprise dans le cadre général de l'affection.

Cette origine médullo-surrénale est restée méconnue ou douteuse dans quelques cas anciens CHAUFFARD, (1896], BRETON (1904, sarcome bilatéral, *Echo méd. du Nord*, p. 92), BOSQUET (1912-13, *Thèse de Lille*) ; elle est établie dans une série d'observations récentes :

SUZUKY (1910, *Berlin. Klin. Wochschr.*, t. 67, 1623).

REVILLIOD-HOFFMANN (1910, *Thèse de Genève*).

KAWASHIMA (1911, *Arch. f. pathol. Anat.*, 203, 66) (femme 33 ans, neurofibromatose multiple intéressant surtout le tronc. Paragangliome du volume d'un abricot dans la surrénale gauche).

HERXHEIMER (1914), *Beitr. z. path. Anat.*, 57, 112). Homme, 55 ans, lésions de neurofibromatose sur la peau. l'intestin, les troncs et ganglions du sympathique, petite tumeur d'une surrénale.

ZECKWER, 1925 (*Boston med. and surg. J.*, p. 234). Femme, 56 ans. Neurofibromatose sur les nerfs rachidiens, pas de détails. Tumeur surrénale gauche de 4 centimètres de diamètre.

RUSSUM et BARRY (*Nebraska med. J.*, 1930, t. 15, 243). Homme, 56 ans, neurofibromatose cutanée et viscérale. Mort survenue par la dégénérescence sarcomateuse d'une des tumeurs abdominales. On trouva une tumeur surrénale gauche.

ROSENTHAL et WILLIS (*J. of Pathol.*, mai 1936). Homme, 52 ans, mort de tuberculose pulmonaire. Une centaine de nodules cutanés intéressant surtout la face et le tronc avec des taches pigmentaires. Tumeur bilatérale de la médullaire surrénale. plus volumineuse à droite (3 centimètres sur 2 cm. 2) dans cette dernière les auteurs ont pu mettre en évidence, d'une part, des cellules nerveuses, d'autre part la réaction chromaffine (document particulièrement important, excellentes microphotos).

Il existe donc 7 cas (au minimum) de para, gangliome surrénal associé. Proportion importante étant donné le faible nombre des cas jusqu'ici publiés de paragangliomes.

La récente étude de FINGERLAND (Ass. Française du Cancer, févr. 1936) complétant les études antérieures de PEYRON (Ass. *idem.*, juillet 1930) et de son collaborateur AZEMAR (Monographie chez Le François édit., 1929) vient de grouper les cas humains de ce type néoplasique dont l'origine et le caractère adrénalinogène ont été découverts chez le cheval en 1908 par ALEZAIS et PEYRON. Leur nombre ne dépasse pas actuellement le chiffre de 60, ce qui donnerait approximativement 12 % de cas issus de neurofibromatose.

Il faut noter à ce propos que certains auteurs considèrent certaines pigmentations cutanées comme une conséquence de l'hyperadrénalisme, mais nous ne pensons pas qu'on puisse rapporter à ce dernier la genèse des lésions cutanées de la maladie de Recklinghausen. Le développement de la tumeur surrénale est secondaire à la malformation elle-même.

En résumé, il paraît bien établi que la diathèse néoplasique ne déborde pas ici le cadre de la malformation nerveuse et se limite même aux formations dérivées de la crête neurale.

La transformation maligne des lésions de la neurofibromatose ne s'observe guère au niveau des nodules cutanés ou sous-cutanés. Les tumeurs des troncs nerveux en sont le point de départ habituel au niveau des membres, ou des viscères.

On est surpris de constater qu'elle n'a pas fait l'objet d'une étude spéciale dans les nombreux mémoires consacrés à la neurofibromatose, Ainsi, la monographie italienne de SAMAJA (1919) si utile par les documents anatomo-cliniques qui s'y trouvent réunis ; ne consacre à la question que deux paragraphes assez courts (pp. 21 et 48).

Ce sont les travaux d'un neurologiste français, RAYMOND et de ses élèves (PHILIPPE, CESTAN et OBERTHUR) qui attirèrent en 1900 l'attention sur la neurofibrosarcomatose.

Une série de cas furent alors publiés (VAST, MOSSÉ, et CAVALIÉ. PATOIR et RAVIART, CESTAN, 1903, MOUTET et PLANTEAU, 1906 ; RAYMOND et CLAUDE, 1908, MAGNI, 1913, etc.).

Mais à cette époque, nos connaissances sur l'histogenèse des lésions n'étaient pas encore très avancées : ainsi s'expliquent les difficultés ou les discordances dans l'interprétation et même le diagnostic de ces tumeurs malignes.

Par exemple, GUIBAL, dans son cas, demanda à 3 laboratoires différents des précisions sur la nature des nodules prélevés sur la peau et les méninges spinales ; CROUZON fit le diagnostic de fibrolipome peut-être sarcomateux. LETULLE : celui de fibrosarcome fasciculé et DOMINICI : celui de névrome fibromateux avec quelques éléments sarcomateux.

Caractères anatomo-cliniques

Le volume et la forme de la tumeur sont des plus variables, elle peut rester quelquefois limitée longtemps par la gaine du nerf, la soulevant et la distendant sur une étendue plus ou

moins longue. En d'autres cas, elle forme une masse plus localisée, sphérique ou allongée. Dans les deux cas, les fibres nerveuses peuvent être refoulées, progressivement atrophiées, mais leur interruption fonctionnelle n'est jamais complète, ce qui explique le caractère minime des troubles fonctionnels, même



Fig. 57. — D'après Hosoi. Transformation maligne d'un schwannome de la région du cou, présentant de la neurofibromatose cutanée. Les taches pigmentaires et les nodules sont visibles sur le thorax.

lorsque les tumeurs atteignent ou dépassent le volume d'une tête d'adulte.

Il semble, écrit STOUT, que l'infiltration le long du nerf lui-même est beaucoup plus marquée et va beaucoup plus loin que dans les tissus voisins. Ainsi s'expliquerait la fréquence relative des récidives observées dans la cicatrice de l'amputation.

L'infiltration du tissu voisin est parfois très marquée : les rapports avec le tronc nerveux peuvent être difficiles à reconstituer et, dans ces cas, la coexistence des lésions cutanées, caractéristiques suffit, en dehors même d'un examen histologique, pour faire penser à un névrome.

La symptomatologie et l'évolution clinique sont très variables. La malignité se manifeste soit d'emblée, soit secondairement

après un intervalle variable et reste, dans certains cas, plutôt atténuée. La fréquence de l'adénopathie ganglionnaire reste discutée.

Les phénomènes douloureux dans l'évolution des gliomes périphériques sont souvent peu marqués et restent inconstants (1/4 des cas seulement). La paralysie est encore plus rare et atténuée. La masse néoplasique reste ordinairement molle et mobile latéralement. On peut obtenir la fluctuation dans le cas de nécrose avec fonte kystique. En somme, les symptômes les plus nets sont d'ordre local ou régional : dans l'orbite, refoulement du globe oculaire, dans les tumeurs du naso-pharynx ou du larynx, troubles de la respiration et de la phonation. Au niveau de l'estomac, aucun caractère distinctif avec les autres tumeurs bénignes. Au niveau de l'axe vertébral on peut observer des tumeurs en forme de sablier dont une extrémité reste dans le canal vertébral, et dont l'autre, sortant par les trous vertébraux, s'étale dans les parties molles et les muscles voisins. Ces tumeurs bi ou plurilobées, s'observent dans le médiastin et la région rétro-péritonéale. Mais il ne faut pas perdre de vue une seconde variété, d'ailleurs très rare, de tumeurs en sablier, résultant de l'invasion secondaire du canal rachidien par une tumeur juxta-vertébrale, issue par exemple du sympathique.

La radiosensibilité est considérée comme faible, mais les résultats jusqu'ici peu favorables de la radiothérapie tiennent surtout à ce qu'on lui a laissé ordinairement des cas trop avancés. *La distinction entre la croissance et la transformation maligne proprement dite* exige un examen histologique et, même dans ce cas, elle peut rester difficile. Ordinairement l'évolution clinique seule ne permet pas de se prononcer.

Voici quelques exemples :

Le névrome plexiforme d'ARNOZAN (1885, s'était développé sur le côté du cou, atteignait 40 centimètres et pesait 1.850 gr. La mort fut provoquée ici par la nécrose de cette masse et la gangrène consécutive. Le névrome plexiforme de BRUCE (plexus solaire) qui atteignait le volume d'une tête de fœtus ne paraissait pas histologiquement en transformation maligne. La tumeur de GOLDMANN (développée sur le 10^e nerf intercostal)

gardait, malgré son volume énorme, la structure d'un neuro-fibrome.

De nombreux cas de tumeurs du médiastin ont de même entraîné la mort par de simples phénomènes de compression.

La récurrence des gliomes périphériques peut être tardive (15 ans et demi pour la tumeur du cubital étudiée par LHERMITTE, LEROUX et DESMARETS (1921).

Parfois, la malignité apparaît sur des nodules multiples (pluricentrisme) par exemple dans les cas suivants :

HABERMANN (sciatique, cubital, occiput).

HERXHEIMER et ROTH, cas 1 (cou et jambes).

KRAUSE, cas 2 (rameau cutané superficiel du crural et nerf péronéal gauche).

LEWIS et HART. Volumineuse tumeur dans la cuisse et la région rétro-péritonéale.

THOMSON. Nerf médian et plexus lombaire.

PLENGE. 2 tumeurs, une tumeur près de l'atlas et l'autre sur le maxillaire supérieur.

Dans d'autres cas, au contraire, ce pluricentrisme fait défaut et les nodules successifs restent localisés à la même région.

La fréquence de la transformation maligne n'est pas la même dans les diverses statistiques, et ce fait ne saurait surprendre après ce que nous avons indiqué sur les difficultés du diagnostic et du pronostic histologique.

GARRÉ donne la proportion de 12 % et FICQUÉ 8 %.

Voici les données statistiques de STOUT portant sur les tumeurs malignes des nerfs en général, sans tenir compte spécialement de la neurofibromatose.

65 cas ont été opérés et suivis : 48, soit 74 % ont récidivé. Dans une série plus complète (91 cas) qui doit comprendre probablement des cas non opérés, 18, soit 20 % ont donné des métastases, le plus souvent pleuro-pulmonaires (un seul cas d'adénopathie vérifiée). Sur un total de 110 observations de neurofibromatose relevés dans la littérature, la dégénérescence maligne est signalée dans 28. (14 avec récidives, 9 avec métastases) STOUT souligne l'identité de ces résultats avec ceux de la série précédente pour conclure que les gliomes isolés des

nerfs périphériques correspondent ordinairement à une neurofibromatose non mentionnée ou restée inconnue.

Les sièges de prédilection des schwannomes malins, en général, sont dans les membres inférieurs (face antérieure et postérieure de la cuisse, creux poplité). Les tumeurs des membres supérieurs sont moins fréquentes et s'observent surtout à la racine. La période la plus fréquente de la transformation maligne est entre 30 et 40 ans. La variété la plus exposée à cette dégénérescence serait, selon GESCHICKTER, le neurinome myxoïde (qu'il oppose, comme nous allons le voir, au neurinome palissadique). Les apparences histologiques des tumeurs dégénérées sont ordinairement celles des sarcomes de type fibroblastique. GESCHICKTER, qui est vraisemblablement l'auteur ayant étudié le plus grand nombre de cas leur applique la distinction acceptée aux États-Unis des types ou degrés successifs de malignité. Ainsi, le type I correspond à la disposition bénigne habituelle (neurinome myxoïde de l'auteur), le type II montre l'architecture régulière d'un sarcome fibroblastique dense : dans le type III on observe déjà le polymorphisme des noyaux, et des capillaires à parois rudimentaires ou irrégulières; dans le type IV, les éléments multinucléés ou irréguliers deviennent très nombreux. Les excellentes microphotos de son mémoire (1935) permettent de suivre sa description qui garde évidemment un caractère plutôt schématique. Le pathologiste américain a observé 9 cas de ces tumeurs malignes associées à la neurofibromatose ; dans 9 autres, il s'agissait d'un neurinome isolé du type palissadique initial. Le mécanisme des métastases paraît analogue à celui qui est le plus fréquent dans les sarcomes conjonctifs (embolie par voie sanguine). GESCHICKTER souligne, en effet, la rareté des adénopathies ganglionnaires régionales et la fréquence relative des métastases à distance dans les organes (poumon, peau, cerveau). SCHUSTER, à l'autopsie d'un sujet de 29 ans, a trouvé dans le foie des petits nodules secondaires, issus du schwannome. Cette question des métastases, ainsi que les divers problèmes qui s'y rattachent, est certainement destinée à faire l'objet d'une étude de révision lorsqu'on disposera d'une série de documents étudiés à l'aide des techniques requises, et d'après les notions actuelles sur l'histogénèse.

La plupart des documents anciens qu'on trouvera résumés plus loin offrent un intérêt purement clinique, d'ailleurs considérable pour certains d'entre eux.

Pour les mêmes raisons, on ne peut encore résoudre la question de la coexistence de la neurofibromatose avec des sarcomes vrais d'origine conjonctive, en particulier dans les os.

Signalons ici un cas de ASCHNER (*Ztschr. f. Konstitutlehre*, 1925, p. 609). Neurofibromatose multiple, extirpation d'une tumeur de la cuisse droite diagnostiquée sarcome. A l'autopsie, un an après. STERNBERG retrouve un sarcome de l'os iliaque qui lui paraît primitif, avec des métastases dans les côtes, la colonne vertébrale, les clavicules, les poumons, la plèvre, les reins, surrénales, la thyroïde. Après ce que nous avons indiqué au livre III sur l'existence bien établie du schwannome primitif intra-osseux, on comprend que certains cas de sarcome périostique et d'ostéosarcome, dans la neurofibromatose, appellent une étude de révision. On peut ainsi rapprocher de ce cas d'ASCHNER-STERNBERG ceux de ZACCARELLI et CAUDIÈRE (fémur), d'ADRIAN (cas 11) et d'ANTONI.

Classification topographique

Nous ne disposons pas actuellement d'une classification régionale complète des tumeurs malignes dans le cas spécial de la neurofibromatose. Mais elle vient d'être faite à propos des gliomes périphériques ou schwannomes malins, en général, qui correspondent souvent à une neurofibromatose fruste ou méconnue. Plusieurs mémoires récents dont deux de STOUT (*Am. Journ. of cancer*, sept. 1935) et un de GESCHICKTER (*Idem.*, t. XXV, 1935) viennent d'apporter des données importantes que nous allons résumer. Il convient au préalable d'indiquer que, pour certains pathologistes et neurologistes, l'existence d'une seule tumeur isolée traduirait même en l'absence d'autres lésions une neurofibromatose générale (*Erb*, 1923, *Guleke* 1926, *DERMANN* et *BORCHARDT*, 1927). Toutefois, cette opinion est contredite par *PENFIELD* (1932).

STOUT, dans son premier mémoire, donna deux tableaux, l'un relatif à 12 cas personnels de gliomes périphériques, l'autre

à l'ensemble de la littérature y compris les cas précédents. On peut considérer que les indications qu'ils apportent s'appliquent approximativement aux tumeurs malignes de la maladie de Recklinghausen.

Membres, localisation fréquente, le coude et les pieds sont rarement intéressés.

Cou, STOUT mentionne 21 cas d'origine variable (plexus et nerfs rachidiens, sympathique).

Face et cuir chevelu. Tumeurs pour la plupart sous-cutanées.

Tronc, 18 cas de tumeurs, les unes superficielles, les autres profondes.

Œil et orbite, 19 cas dont un sur la rétine (ELSCHNIG) et un sur le limbe cornéen (KYRIELEIS).

Langue, 10 cas en des points très divers.

Palais, 3 cas tous sur le segment osseux.

Estomac, 35 cas sûrs et 7 douteux, la face antérieure étant le siège le plus fréquent.

Duodénum, 2 cas.

Petit intestin, 3 cas.

Cæcum, 1.

Appendice, 1.

Cavité thoracique, fréquence particulière dans le médiastin postérieur. Origine variable, nerfs intercostaux. 10 cas de tumeurs en sablière nées dans le canal vertébral.

KIENBOCK et ROSLER, dans leur monographie (Thieme ed. Leipzig, 1932) signalent 37 cas de neurofibromes et 19 de ganglioneurome. Ils ajoutent une série de cas personnels dont les plus intéressants sont résumés plus loin.

Mentionnons comme localisations rares les suivantes :

Région pariétale (STEWART et COPELAND).

Région occipitale : (ADRIAN (1910) HABERMANN, POTTER et Mc WHORTER, VIZIOLI).

Nerf dentaire inférieur : (LEVIS et HART).

Fosses nasales et sinus maxillaire : (STOUT).

Région sacro-coccygienne : (CIMMINO).

Poumon : (ILAMBIAS).

Glandes mammaires : (HARTEL, STEWART et COPELAND).

A. 85⁰ gliomes périphériques ou schwannomes réparti comme suit :

1^o Neurilemmomes ou neurinomes typiques palissadiques, 150 cas dont 55 périphériques et 70 du nerf acoustique.

2^o Neurilemmoblastomes (neurinomes myxoides) 350 cas. Ce groupe correspond aux tumeurs différenciées ou malignes et comprend 250 tumeurs sous-cutanées, 70 tumeurs profondes (trones nerveux) 40 cas de neurofibromatose typique.

B. Neuromes vrais. 50 cas comprenant 40 neuromes d'amputation, 8 ganglioneuromes : 2 neuro-épithéliomes périphériques.

Un des points importants de cette étude est la distinction étiologique et anatomo-clinique qu'elle établit entre les deux variétés palissadique et myxoïde du gliome périphérique. La première frappe des sujets plus âgés, 40 50 ans, au lieu de 20 à 30. Elle ne s'observerait pas chez l'enfant, épargnerait les nerfs profonds des membres et les filets viscéraux du sympathique qui seraient au contraire spécialement frappés dans la seconde. On y retrouverait la capsule et les noyaux palissadiques, rares dans la seconde ; la transformation maligne et la neurofibromatose associée y seraient rares et au contraire communes dans la seconde.

Le mémoire de GESCHICKTER porte sur un matériel beaucoup plus étendu provenant des services du John Kopkin's Hospital de Baltimore. Il le classe de la façon suivante :

GESCHICKTER considère que les sarcomes cutanés de type fusiforme sont souvent des schwannomes méconnus (30 cas dans sa série). Dans le groupe des neurinomes myxoides développés sur les gros trones, le sciatique et ses branches viennent en tête, ensuite le crural, puis le médian et le cubital. On observe ici un tiers de récidives. Sur les 40 cas liés à une neurofibromatose générale il ne retrouve dans aucun les caractères familiaux ; dans 11, l'affection était congénitale et dans 7, elle apparut au cours de l'enfance. 30 de ces 40 malades avaient une tumeur profonde (gros trones nerveux, racines médullaires, base du crâne), 3 montraient une hypertrophie de l'extrémité d'un membre avec névrome plexiforme ; 9 sont morts de la dégénérescence maligne de la tumeur d'un gros tronc. L'auteur américain souligne que *ces tumeurs de la neurofibromatose n'ont jamais montré la disposition palissadique*, sauf lorsqu'elles siégeaient dans la cavité crânienne ou le long de la moelle. A propos des névromes plexiformes, il rappelle que BRUNS (1891)

en avait étudié 8 cas nouveaux s'ajoutant aux 42 déjà connus. Un mémoire récent de LEWIS (*Arch. of Surg.*, 1934) en apporte 5 observations. GESCHICKTER en donne une relative à une jeune garçon de 17 ans, qui présentait des lésions cutanées multiples, de la scoliose et une volumineuse masse lobulée de 19 centimètres sur 12 sur le côté gauche du thorax. L'autopsie montra en outre une tumeur du médiastin dont la structure était par places celles du neurinome, et en d'autres celle d'un tissu épithélial paraganglionnaire ou parathyroïdien. D'après lui, les différences de structure et d'évolution des deux variétés myxoïde et palissadique du neurinome *seraient liées à la gaine de myéline*. L'absence de cette dernière au niveau du sympathique, des nerfs de la cornée et des dernières ramifications des nerfs cutanés, déterminerait l'état syncytial du tissu schwannien, et c'est seulement au niveau des fibres à myéline (nerfs sous-cutanés, racines craniennes ou rachidiennes) que ce dernier engendrerait dans les tumeurs les zones palissadiques. L'absence habituelle de ces dernières dans les tumeurs des plexus ou des gros troncs des membres serait de même liée au caractère tardif ou incomplet de leur myélinisation (enfance).

On a vu plus haut, au livre II, les interprétations différentes proposées par MASSON. Les *dispositions palissadiques seraient liées à la présence de corpuscules tactiles* (filets sensoriels) qui font défaut dans les nerfs moteurs. Ainsi s'expliquerait leur absence dans les tumeurs de ces derniers.

Nous allons maintenant résumer une série de cas ayant montré une dégénérescence maligne plus ou moins marquée ; celle-ci correspond à une et parfois à plusieurs tumeurs, les localisations sont variables. Il s'agit presque toujours de tumeurs développées sur le trajet des troncs et filets nerveux, plus rarement sur les racines rachidiennes ou le sympathique. L'examen histologique a été pratiqué dans la plupart des cas.

ACHARD (1926) femme de 29 ans, lésions multiples de la peau, à la radiographie tumeur thoracique, extirpation.

ADRIAN, 1901 : Cas 2. Femme, neurofibromatose multiple, tumeur de l'occiput, autopsie : métastases dans le diaphragme et les poumons.

Id. cas 6. Homme 31 ans, neurofibromatose multiple, tumeur de la cuisse droite, opération deux ans et demi plus tard.

Autopsie : tumeurs multiples sur les nerfs périphériques, dans l'abdomen, le cerveau.

Cas 11 : femme 45 ans, autopsie, tumeurs multiples de la peau et des racines nerveuses, sarcome du rectum.

ANTONIN (1920) cas 2, femme 28 ans, lésions multiples de la peau, à l'autopsie, tumeur sur le pneumogastrique, le sympathique, les nerfs intercostaux, le plexus des nerfs rachidiens, les nerfs cervicaux, paquets tumoraux nombreux dans le médiastin. Histol-neurinome.

ASKANAZY (1914). Homme 41 ans, tumeur sur la paroi des bronches, neurofibromatose multiple (dure-mère base du cerveau, région sternocléidomastoïdienne, sacrum).

BLUMENTHAL (1881) homme de 20 ans, lésions multiples de la peau, grosse tumeur axillaire gauche. Autopsie : dans la cage thoracique à gauche grosse masse tumorale (entre les 2^e et 6^e côtes) myxosarcome.

GARRE (1892). — Homme 31 ans, neurofibromatose de la peau ; tumeur du creux poplité, des racines rachidiennes et de l'aisselle.

Amputation.

GERHARDT (1878). — Homme 30 ans. Lésions multiples de la peau tumeurs multiples diverses (nerf phrénique pneumogastrique, sympathique, poumon, vessie). Grosse masse thoracique englobant l'aorte.

GOLDMANN (1893). — Femme 54 ans, lésions multiples de la peau, grosse tumeur du dos, plus tard apparition d'une tumeur de l'avant-bras gauche, et récurrence de la tumeur du dos qui, après une nouvelle opération, pénètre dans la cavité pleurale. Mort. Autopsie : on vérifie que la tumeur de l'avant bras est issue du nerf médian.

GOULD (1917 cas 3. Homme 22 ans, taches pigmentaires multiples. Tumeur du cou, à l'autopsie tumeurs de plusieurs nerfs périphériques, des nerfs intercostaux, des nerfs sympathiques, tumeur énorme du pneumogastrique gauche (dégénérescence sarcomateuse).

GULEKE (1922), femme de 33 ans, lésions multiples de la peau, à la radiographie tumeur thoracique, opération.

GULEKE (1926) Cas 8. — Femme 29 ans, neurofibromatose, tumeurs sur la colonne vertébrale (régions dorsale et lombaire) à l'autopsie tumeur extra durale en sablier avec une tumeur du poumon droit ; histologiquement : dans la région intervertébrale de la tumeur, neurofibrome sarcomateux, dans la portion intrathoracique, sarcome glioblastique.

HOSOI (1931). — Homme 28 ans, lésions multiples de la peau, une tumeur des nerfs du cou, à la radiographie tumeur du médiastin (fig. 57).

HARBITZ (1916). — Homme de 85 ans, lipomes multiples, et neurofibromatose de la peau. Tumeur sur le scrotum et la cuisse.

HARTMANN (1896). — Femme de 48 ans ; lésions multiples de la peau. Tumeur de l'aisselle, opération, apparition d'une nouvelle tumeur sur le fléchisseur de la cuisse.

HOEKSTRA (1922). Cas 2. — Garçon de 14 ans, tumeur du sciatique ; 2 récides successives.

HUME (1891) cas 2. — Homme, 37 ans, lésions de la peau, très grosse tumeur de la région fessière (sciatique) ayant récidivé. Autopsie ; tumeur de la plèvre et petites tumeurs sur les nerfs intercostaux, dans le foie, l'humérus et les poumons.

JACOBUS et KEY (1930) cas 1. — Homme 47 ans, tumeurs multiples de l'avant bras droit et de la région pectorale « fibromyxosarcome », à la radiographie, tumeur thoracique.

Autopsie : tumeur du hile du poumon droit et du poumon gauche métastases dans le péricarde.

KIENBOCK, REDLICH, HAMPERL (1927). — Femme 31 ans, lésions sur la peau. Autopsie : neurofibrome sarcomateux issu du pneumogastrique.

Série de KIENBOCK et ROSLER. — Femme 39 ans. La peau montre en plusieurs régions (sein et jambes) des petits nodules et des pigmentations.

Autopsie : tumeur du médiastin postérieur, grosseur d'une tête d'enfant, adhérences au péricarde et à l'œsophage, neurofibrome d'aspect sarcomateux du pneumogastrique droit, petites tumeurs sur les poumons et les glandes surrénales (métastases).

Cas 2. — Homme 54 ans. Tumeurs et taches multiples de la peau, avec taches pigmentaires, tumeur thoracique, extirpation complète.

Cas 3. — Femme 46 ans. Petites élevures noirâtres de la peau de l'avant-bras, quelques pétéchies dans les extrémités postérieures, tumeur intra-thoracique gauche.

Cas 4. — Femme 33 ans. Taches pigmentaires, tumeurs cutanées sur tout le corps, dans le thorax : tumeur de la grosseur d'une pomme siégeant entre la 6^e et la 7^e côte.

KIENBOCK, *id.* — 2^e groupe. — *Pas de vérifications histologiques.* Données cliniques et radiologiques.

Cas 6. — Homme de 46 ans. Sur la peau taches et nodules multiples : neurofibrome intrathoracique siégeant à la hauteur des 7^e, 8^e et 9^e vertèbres cervicales.

Cas 7. — Femme de 20 ans. Taches pigmentaires multiples : tumeur thoracique de la grosseur du poing.

Cas 8. — Homme 38 ans *peau* : taches pigmentaires sur le scrotum tumeur du médiastin.

Cas 9. — Homme de 73 ans. Peau lésions multiples. Tumeur thoracique de la grosseur d'une tête d'enfant.

Cas 10. — Femme de 50 ans, lésions multiples de la peau. Dans le thorax : tumeur de la grosseur du poing.

Cas 11. — Homme de 30 ans. Lésions multiples de la peau. Tumeur de la grosseur de la tête dans la moitié gauche du thorax.

LESTOCQUOY (1925). — Femme de 51 ans. Lésions multiples de la peau et des nerfs, deux fois opérée d'une tumeur du sciatique. Récidive, amputation de la cuisse. A l'autopsie : tumeurs thoraciques, avec sur le diaphragme quelques petites tumeurs.

MODRZEJEWSKY (1882). — Femme de 37 ans, neurofibromatose. Tumeur dans la région de la clavicule de la grosseur d'une tête d'homme Autopsie : nodules sur l'intestin et divers nerfs.

MOUCHET (1900). — Femme 45 ans. Tumeurs cutanées multiples,

tumeur dans le 4^e ventricule, cancer du vagin ; à l'autopsie : tumeur thoracique de la grosseur d'un œuf de poule siégeant dans l'espace intercostal et s'étendant vers la plèvre, en outre petites tumeurs des nerfs intercostaux.

NIEDEN (1929). — Tumeur sous-claviculaire et thoracique gauche, deux opérations successives, tumeur du sympathique.

QUARTI (1926). — Homme 33 ans. Lésions multiples des nerfs et de la peau ; à l'autopsie : nodules multiples sur les nerfs rachidiens.

PALAGGAY (1920). — Cas 1. Femme de 22 ans. Lésions multiples de la peau ; à l'autopsie : tumeurs sur le pneumogastrique, le sympathique, les nerfs intercostaux, les plexus des nerfs rachidiens, les nerfs cervicaux, paquets tumoraux nombreux dans le médiastin. Histol. neurinome

PALAGGAY (1920). — Cas 1. Femme de 22 ans, lésions multiples de la peau, autopsie : neurofibrome avec dégnérescence sarcomateuse du plexus brachial.

ПОК (1916). — Femme, neurofibromatose et tumeurs multiples : dans le thorax, sur les côtes, les racines de nerfs des extrémités, et dans les viscères.

POMORSKI (1888). — Homme 28 ans. Lésions multiples de la peau, névrome racémeux de la région intercostale, tumeur du médiastin.

PRUDDEN (1880). — Femme de 25 ans, tumeurs multiples de la peau ; neurofibromatose généralisée, grosses tumeurs dans le bassin et au niveau du ganglion cervical supérieur.

ROLLESTON (1899). — Homme 32 ans. Lésions multiples de la peau, lésions éléphantiasiques sur l'occiput et la nuque. Tumeur du sternum. Extirpation. Autopsie : tumeurs du plexus brachial et du médiastin supérieur.

ROSE (1886). — Homme 27 ans, lésions de la peau étendues, tumeur sciatique de la grosseur d'une tête d'homme. Opération. Récidive. Décès ; autopsie, tumeurs multiples et métastases dans les poumons, et sur l'aorte.

SCHEVEN (1896). — Homme 24 ans, neurofibromatose, tumeur du sternum, autre tumeur en connexion avec le nerf median et qui donne des récidives successives ; amputation de l'avant-bras, puis désarticulation.

A l'autopsie : nodules sur les nerfs périphériques, le sympathique et le pneumogastrique.

Série de cas de STOUT (A. J. of Cancer, sept. 1935).

1^o Femme 60 ans, quelques nodules de neurofibromatose sur les membres sans taches pigmentaires. Fibrosarcome du sinus maxillaire.

2^o Femme 32 ans, tumeurs cutanées multiples, dégénérescence fibrosarcomateuse d'un nodule du 12^e nerf intercostal.

3^o Homme de 36 ans, taches pigmentaires et nodules multiples remontant à la naissance, depuis 5 ans tumeur volumineuse thoraco-axillaire droite ; opération, tumeur comprenant 2 parties : l'une intrathoracique (20 cm. de diam.) l'autre intrathoracique (9 cm. de diam.) ; fortes adhérences aux 3 côtes dont l'une (la septième) est détruite. Ablation de toute la masse avec 3 côtes. Récidive au bout de 30 mois, radiothérapie sans résultats. Un mois après l'opération apparition des nodules sur le cuir chevelu, mort au 40^e mois. Histologiquement aspect de neurofibrome et non de sarcome.

4^o Garçon de 15 ans, présentant depuis 9 mois une tumeur du côté droit du cou étendue de l'apophyse mastoïde à la clavicule. Petits nodules cutanés dans la région mammaire. Biopsie de ces derniers. Structure de neurofibrome avec travées élargies de substance fondamentale. Mort 11 mois après.

5^o Homme 30 ans, criblé depuis l'enfance (et peut-être, la naissance) de nodules et taches pigmentaires multiples, depuis 8 ans tumeur du volume d'un œuf au niveau de la clavicule gauche. Intervention. Nevrome plexiforme en dégénérescence maligne provenant de la branche sus-claviculaire du plexus cervical.

Histologiquement on retrouve ici des amas d'éléments cellulaires fusiformes.

6^o Femme 32 ans. A 8 ans plaie de la cuisse ayant entraîné une cicatrice chéloïdienne extirpée à 24 ans. A 27 ans récidive, à 28 ans tumeur étendue sur la face antéro-interne de l'extrémité supérieure de la cuisse droite ; elle est constituée de 25 nodules irrégulièrement juxtaposés. Extirpation, pas de récidive 9 mois après. D'autre part la malade présente depuis quelques années des signes de syringomyélie.

8^o Homme 62 ans, présentant des nodules et taches pigmentaires multiples mêlés d'angiomes et de lipomes. Scoliose, troubles psychiques.

Petite tumeur zygomatique droite du volume d'un pois développée sur une branche du facial. Opération, récurrence rapide, radiumthérapie (aiguilles) ; métastases cervicales et parotidiennes (vérifiées à l'autopsie) et dont l'une montra la structure d'un cancer épidermoïde. Ce cas est spécial ou même douteux en raison de l'aspect épithélial des lésions du nerf (microphoto).

THILOW (1889). — Cas 2. — Homme 55 ans, tumeurs de la peau dès la naissance. Pigmentation croissante. Tumeur de la grosseur d'une tête d'homme dans le creux de l'aisselle gauche. Opération : récurrence. Augmentation des tumeurs de la peau.

THILOW (1889). — Garçon 15 ans. Tumeurs multiples et pigmentations. Tumeurs du pneumogastrique et du sympathique dans le thorax du côté gauche siégeant entre les lobes supérieurs et antérieurs et se propageant sur la plèvre costale.

WESTPHAL (1887). — Femme de 35 ans. Dès l'enfance tumeurs multiples de la peau, tumeur de la grosseur d'une tête d'homme dans le creux poplité. Désarticulation. Décès : à l'autopsie : tumeur des nerfs phréniques, pneumogastrique et sympathiques, de la plèvre et des poumons (ces dernières considérées comme métastases).

WINIWARTER (1876). — Homme de 26 ans. Tumeurs cutanées. Tuméfaction de l'avant-bras gauche, et tumeur au voisinage de l'omoplate, extirpation, récurrence, paraplégie, nevrome plexiforme, tumeur sous la plèvre costale.

LIVRE IV

L'HÉRÉDITÉ

*Le Chapitre I apporte les observations réparties en 4 groupes
Le Chapitre II est consacré à leur interprétation*

CHAPITRE PREMIER

GROUPE I

Atteinte de plusieurs générations

ACHERMANN (1929).

Le père, H. D., a subi l'énucléation de l'œil droit pour buphtalmos. A la suite, gonflement progressif de la paupière supérieure. A l'âge de 14 ans, extirpation de la masse tumorale. A l'âge de 34 ans, réapparition d'une masse volumineuse dans la région oculaire droite et nombreux nodules sur tout le corps.

Son fils, A. D., âgé de 44 ans, avait remarqué, à l'âge de 10 ans, de petits nodules sur le corps augmentant progressivement en nombre et en volume. A l'œil droit, amaurose et glaucome ; à gauche, glaucome chronique. En plus, petits hémangiomes et taches pigmentaires. Un petit naevus sur la conjonctive bulbaire à gauche. Son enfant unique âgé de 6 ans est indemne.

A. D. avait trois sœurs dont deux sont encore vivantes.

La sœur E. est morte de tuberculose pulmonaire et laisse une fille de 18 ans qui serait indemne.

L'autre sœur, S., âgée de 32 ans, a de nombreuses tumeurs sur tout le corps ; elle ne s'est pas mariée parce qu'elle n'a jamais été réglée.

ADIE (1926).

Mère atteinte de tumeurs et de taches pigmentaires.

Une fille, âgée de 9 ans, présente des taches brunes, mais pas de tumeurs. En plus, selle turcique agrandie avec début d'adiposité et vertiges.

Une autre fille, plus âgée, également atteinte de Recklinghausen est morte à l'âge de 10 ans avec un kyste supra-pituitaire.

Un fils, plus jeune, est atteint d'hydrocéphalie et d'idiotie. Un frère de la mère est indemne.

Le père de la mère avait un Recklinghausen généralisé et ses deux sœurs présentaient une ou deux tumeurs sous-cutanées.

ADRIAN (1901).

Un homme de 67 ans, atteint de fibromes multiples, relate que sa grand'mère paternelle et son père, de même que son frère aîné, avaient présenté les mêmes tumeurs sur tout le corps, comme d'ailleurs son fils. En dehors de ce fils atteint, il a 5 autres enfants qui sont tous bien portants.

La neurofibromatose a donc atteint 4 générations.

ADRIAN (1902).

Femme de 56 ans. Nombreuses tumeurs sessiles et pédiculées, taches brunes. A l'autopsie, neurofibromes viscéraux.

Sa mère était atteinte de nombreuses tumeurs cutanées et devint aveugle.

ANTELME (1897).

Cas de molluscum fibreux éléphantiasique chez un homme de 25 ans d'origine indienne.

La mère du malade portait sur le visage et sur le corps de petites tumeurs semblables à celles qu'il porte lui-même sur le dos et sur la poitrine.

ANZINGER et SPRINGFIELD (1931).

Homme, 21 ans. Normal à la naissance. A l'âge d'un an, développement de cordons fibreux sous-cutanés, douloureux au toucher, dans les parties supérieure et interne du bras droit. Extirpation. Au cours des années, toute la partie du bras se mit à grossir, la peau devint épaisse, pigmentée, éléphantiasique ; sur tout le corps on voit graduellement apparaître une pigmentation brune. La radio montra une dégénérescence atrophique des os.

Un frère, mort à 18 ans d'un abcès du cerveau, présentait depuis de nombreuses années des zones pigmentaires sur l'abdomen et les genoux.

Un autre frère, âgé de 15 ans, a une petite tache pigmentaire.

Une sœur, 13 ans, présente quelques points bruns sur la poitrine.

Une autre sœur, 11 ans, est normale.

Le père a des fibromes multiples et des taches pigmentaires.

La mère est atteinte de tuberculose.

ARMELIN. Thèse Paris (1932).

Femme de 34 ans, taches pigmentaires, petits molluscums pédiculés — sans neurofibromes — sur les nerfs périphériques, vaste dermatolyse couvrant la face postérieure de la cuisse, de la jambe gauche et engainant le cou-de-pied. Dislocation de l'articulation tibio-tarsienne gauche, pas de douleurs. A la radio on constate : double fracture de l'extrémité inférieure du péroné ; ostéopériostite du tibia avec épaissement du cortex et disparition à peu près complète de la lumière médullaire ; malléole péronière concave et méconnaissable, enfoncement du tibia dans l'astragale avec éclatement de la poulie ; calcaneum aplati, bosselé, présentant plusieurs encoches sur sa face inférieure, scaphoïde déformé. Le reste du squelette est normal. Légère hypercalcémie (120 milligr.). En résumé : fractures spontanées et arthropathies sous-jacentes à des zones de dermatolyse, sans syphilis ni lésion médullaire, avec quelques troubles dans le domaine du sympathique tégumentaire.

Dans la famille un grand-père maternel aurait, au dire de la malade, présenté les mêmes symptômes cutanés qu'elle, hors la lésion du membre inférieur gauche. Le père, alcoolique, est mort à 50 ans, d'une lésion cardiaque. Mère bien portante. 11 frères et sœurs sont morts indemnes. La malade a trois enfants : 2 morts en bas-âge de coqueluche et broncho-pneumonie. Le troisième, âgé de 5 ans, rachitique, porte sur les épaules trois taches pigmentaires.

ATKINSON (1875).

Père atteint de nombreuses tumeurs dont une pesait deux livres

Le fils, 56 ans, présente de nombreuses petites tumeurs et de larges naevi verruqueux pigmentés.

Sa sœur, 55 ans, a depuis l'enfance des tumeurs moins nombreuses mais plus pédiculées.

AUDRY (1901).

Homme, 41 ans, tumeurs et taches cutanées généralisées ne respectant ni les mains ni la face. Scoliose dorso-lombaire. Ses ascendants, dit-il, n'étaient pas atteints.

Sa fille, âgée de 15 ans, présente, sur tout le corps, de nombreuses taches pigmentaires et avait été traitée pour cyphoscoliose.

BABONNEIX et RIOM (1932).

Fillette, 12 ans, hémiplegie organique gauche depuis quelques mois. Sur le côté droit, de même que sur la cuisse droite, taches pigmentaires brunes. Intelligence normale.

Le père montre au complet tous les signes de la neurofibromatose.

BACK-SLUTSKAJA (1927).

Femme, 48 ans, nombreuses tumeurs et taches pigmentaires.

Son fils, 16 ans, atteint de troubles psychiques, présente des tumeurs et taches pigmentaires typiques sur le corps, un grand naevus pigmentaire et pilaire sur le front, un naevus spilus sur le thorax et une tumeur au coude sur le trajet du nerf.

BARBER (1928).

Femme, 42 ans. Tumeurs cutanées depuis la première enfance. Un garçon de 6 ans est atteint de forme fruste (taches pigmentaires). Deux autres enfants, dont un bébé de 12 mois, présentent également des taches pigmentaires.

BASSOE et NIEZUM (1915).

Garçon, 15 ans. Le père, la mère et leurs trois autres enfants sont normaux.

La grand'mère maternelle aurait eu une grosseur sur la tête et un oncle maternel un petit nodule sur le front, mais on n'a pu savoir exactement s'il s'agissait de molluscum.

Le malade présente des nodules sous-cutanés multiples (face, cou, thorax) et une scoliose dorso-lombaire. A l'autopsie, on trouva une tumeur de la queue de cheval, une tumeur bilatérale de l'acoustique, une tumeur du moteur oculaire commun, du pneumogastrique, une tumeur des racines rachidiennes envahissant le tissu médullaire, des lésions du cortex cérébral.

BATTLE (1912).

Neurofibromatose chez une femme, son frère et leur mère.

BAZAN (1924).

Fillette, 11 ans, atteinte de tumeurs nerveuses et cutanées et de taches pigmentaires.

Le père et le grand-père présentent également des tumeurs et taches pigmentaires cutanées.

Deux sœurs de la petite malade ont seulement des taches pigmentaires, c'est à dire une forme fruste.

BERGGRÜN (1897).

Garçon, 11 ans, atteint de neurofibromatose généralisée. Ses parents seraient indemnes, mais le grand-père maternel présentait des tumeurs cutanées.

BILLINGTON (1914).

Homme, 37 ans, atteint depuis l'enfance de tumeurs superficielles sur tout le corps. Ses trois sœurs avaient toutes des tumeurs cutanées ; une de celles-ci est morte de cancer. La mère présentait une tumeur sur le bras droit.

BLOTEVOGEL (1933).

Cet auteur a établi 5 arbres généalogiques avec hérédité dominante, mais n'en publie qu'un seul. Le plus intéressant est celui d'un homme atteint de neurofibromatose et qui s'est marié deux fois avec des femmes saines. L'une de ces femmes, mariée antérieurement à un homme sain, en a eu deux enfants sains.

L'auteur se contente de donner l'arbre généalogique sans observation détaillée.

Le hasard a voulu que le même auteur ait pu observer un *deuxième cas* analogue. Il s'agit également d'un homme atteint de neurofibromatose et qui s'était marié deux fois avec des femmes indemnes. De l'un des mariages sont issus des enfants extérieurement indemnes, mais qui sont tous morts en bas-âge de façon qu'il est impossible de dire si, ultérieurement, ils n'auraient pas été également atteints. Les enfants du 2^e lit sont tous atteints (leur nombre n'est pas indiqué). Dans cette famille, un frère sain du malade qui a épousé une femme saine n'a eu que des enfants et des petits enfants sains.

BLOTEVOGEL mentionne enfin un *troisième cas*, également avec transmission dominante, dans lequel il y avait, point important, *deux jumeaux monozygotiques* atteints. Ce fait n'avait pas encore été signalé dans la littérature.

VAN BOGAERT (1935) a fait, depuis 1920, une enquête minutieuse dans les familles des malades atteints de Recklinghausen. Sur 27 cas observés depuis cette époque, quatre appartiennent à des formes hérédo-familiales de la maladie. L'auteur les résume de la façon suivante :

« *Famille D.* — Du côté paternel, trois membres ont été examinés : l'un d'eux qui est l'oncle du Recklinghausen complet que nous avons été amené à examiner, est porteur de 8 tumeurs typiques et de quatre taches pigmentaires café au lait. Le père du malade est indemne.

Il a deux enfants dont l'aîné est atteint de maladie de Recklinghausen complète et présente de grosses dystrophies osseuses : pieds plats, cyphoscoliose, spina bifida. Le second de ces enfants était une fillette morte de convulsions à l'âge d'un an. Du côté maternel, on trouve chez les antécédents une sœur atteinte de psychose maniaco-dépressive, qui est une arriérée manifeste et atteinte de maladie de Recklinghausen.

La mère de nos malades est indemne. Cependant elle est d'un caractère difficile et a rendu la vie impossible à son premier mari. Elle s'est

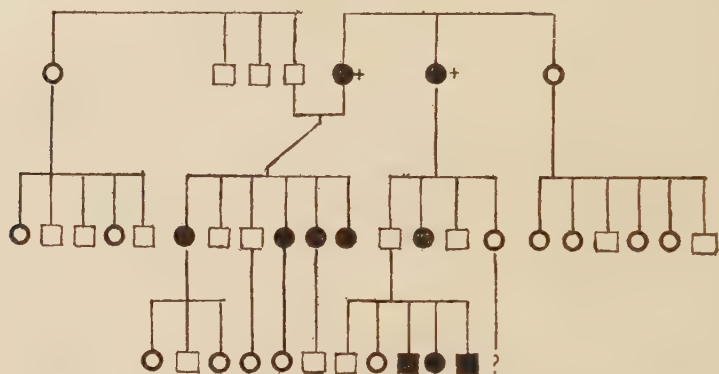


Fig. 58. — D'après BOGAERT. Arbre généalogique de la famille R.

séparée de lui, s'est remariée et les deux enfants issus de ce mariage sont indemnes. »

L'auteur, à propos de ce cas, développe les considérations suivantes : Du côté paternel et maternel existe le facteur pathologique de la neurofibromatose. Les générateurs directs sont indemnes. L'aîné des enfants issus de cette union homozygote présente la maladie au complet. Les enfants issus de la même mère mais d'un autre père sont indemnes.

« *Famille R.* — Du côté paternel nos explorations portent sur trois collatéraux et les descendants d'un de ceux-ci.

Il n'y a de ce côté aucune trace de neurofibromatose.

Du côté maternel, au contraire, deux sœurs sont atteintes, l'une est morte à 71 ans et l'autre à 69 ans, couvertes de neurofibromes avec taches pigmentaires sans troubles mentaux. Ces deux sœurs ont donné naissance à deux descendance dont tous les membres ont pu être examinés. Dans la branche issue de l'aînée, on trouve deux filles dont l'une est atteinte d'une forme complète et dont l'autre ne présente que quelques tumeurs et taches de vitiligo. Les deux derniers enfants

sont deux filles et présentent une cyphoscoliose dont l'une avec taches pigmentaires. Aucune des deux ne présente de tumeurs. La fille cadette présente des naevi pigmentaires et de rares tumeurs de la face et des doigts.

La descendance issue de la seconde de nos malades comporte quatre enfants dont la dernière a été perdue de vue.

La seconde présente un Recklinghausen complet.

Le fils aîné est indemne, il a 5 enfants dont les trois derniers présentent de nombreuses taches pigmentaires, mais sans tumeurs. La troisième sœur a donné naissance à 6 enfants qui sont tous indemnes. Et l'auteur ajoute : « Dans la famille R. la neurofibromatose se poursuit pendant trois générations comme caractère pathologique dominant. La maladie s'y manifeste sous la forme de tumeurs cutanées et de syndromes pigmentaires. On note deux cas de cyphoscoliose. Chez aucun de ces malades, on n'observe de tumeurs centrales, ni de troubles mentaux. »

« *Famille A. L.* — Du côté paternel, pas de renseignements, mais le père est indemne. Du côté maternel, la mère présente une neurofibro-

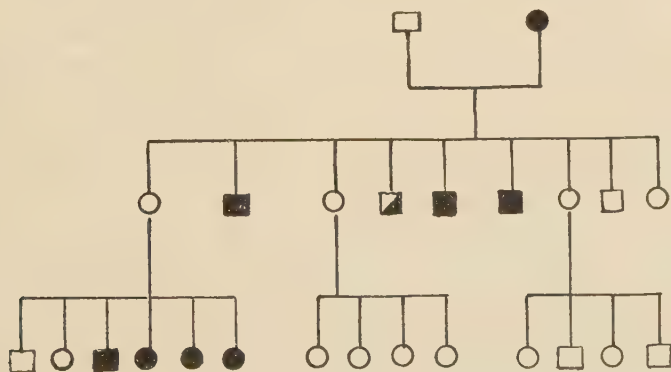


Fig. 59. — Van BOGAERT, *idem*. Arbre généalogique de la famille A. L.

matose caractérisée par la présence de tumeurs, de mollusci penduli, de taches pigmentaires. Débilité mentale.

Elle a 9 enfants.

Le second est un épileptique avec taches café au lait. Le 4^e est un épileptique, le 5^e a une maladie de Recklinghausen complète et aurait présenté des crises hystériformes (?) jusqu'à l'âge de 18 ans.

Le 6^e présente de l'épilepsie avec taches café au lait. La fille aînée est mariée et a 6 enfants dont les trois derniers présentent des taches

café au lait, le troisième, un garçon, est porteur de nombreux mollusci penduli et d'une grosse tumeur fibreuse de la fesse gauche.

Le 3^e enfant est une fille qui a donné naissance à 4 filles indemnes.

Le 7^e enfant est une fille qui a 4 enfants indemnes. » L'auteur écrit à ce propos : « La femme A. L., quoique atteinte de maladie de Recklinghausen complète, a donné naissance à une nombreuse descendance : sur 9 enfants on compte 3 épileptiques avérés et un cas douteux. Elle-même est une débile. Dans la famille A. L., il n'y a pas de tendance à la stérilisation spontanée, mais dans la 3^e génération l'affection n'est plus représentée que chez un membre sur 14 et par une seule tumeur et quelques mollusci. Le syndrome épileptique lui-même a disparu et on peut se demander si les deux caractères pathologiques de la grand' mère, maladie de Recklinghausen et débilité mentale congénitale, ne se transmettent pas comme caractères indépendants. »

« *Famille E. V.* — Du côté paternel, le père est un Recklinghausen complet et arriéré.

La mère est légèrement débile, mais ne présente pas de troubles mentaux. Le père est mort accidentellement. Il a eu deux enfants : une fille présentant une arriération mentale grossière, inéducable, morte à l'âge de 18 ans de mal de Pott. Elle a été vérifiée au point de vue anatomique : neurofibromatose cutanée sans tumeurs centrales ni viscérales. Anomalie congénitale du cœur sous forme de persistance du trou de Botal.

Le second de ces enfants est un débile mental célibataire, marchant ambulant.

La mère s'est remariée et a eu 4 enfants. Nous n'avons pas pu les examiner. On nous a dit que l'enfant du fils cadet est mort à l'hôpital de tuberculose pulmonaire. » L'auteur ajoute : « Dans la famille E., la souche pathologique s'est rapidement éteinte, la transmission est directe, le père étant conducteur de la maladie. »

Van BOGAERT, dans le même mémoire, décrit également deux cas de tumeurs de l'acoustique avec neurofibromatose.

1^{er} Cas. — Malade, âgée de 27 ans, présentant, en dehors d'une double tumeur de l'acoustique, une tumeur cervicale haute, visible radiologiquement, une tumeur de la racine postérieure de C6 enlevée par laminectomie, une tumeur énucléée du plexus brachial. Cette malade présente, en outre, une pigmentation brunâtre de tous les téguments avec de rares taches café au lait, mais nulle part on n'observe chez elle de tumeurs cutanées ni de mollusci, ni d'angiomes. Elle pré-

sente, par contre, des troubles mentaux à type de confusion mentale paroxystique indiquant vraisemblablement l'existence d'altérations du système nerveux central.

L'existence aujourd'hui d'une amyotrophie évolutive du type Aran-Duchenne indique un processus intra-médullaire d'évolution récente en faveur duquel plaide également l'apparition de gros troubles tro-

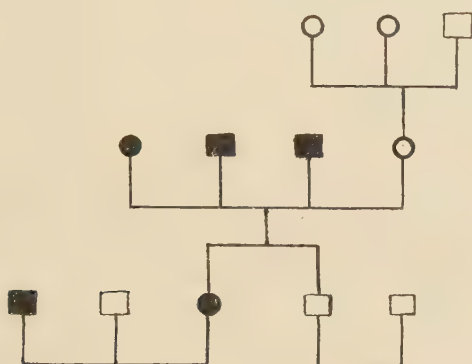


Fig. 60. — Van BOGAERT. Arbre généalogique d'un cas familial de neurofibromatose avec tumeur de l'acoustique (cas 1).

phiques, d'une dissociation du type syringomyélique, au niveau de la main homologue.

Dans cette famille, un frère est atteint d'épilepsie, de taches café au lait et de nombreux angiomes plans. Un autre frère était atteint de taches café au lait et de violents accès de migraine. La mère a les mêmes taches, plusieurs mollusci et une peau sale, comme dans la maladie de Recklinghausen. Le frère cadet a été interné, à deux reprises, pour des bouffées délirantes mal définies. Ni chez la malade ni chez les autres membres de la famille, on ne trouve les grosses et nombreuses tumeurs caractéristiques au niveau de la peau.

Cas 2. — Garçon de 22 ans, présentant des tumeurs bilatérales de l'acoustique, une tumeur fibreuse des méninges, une tumeur rétinienne, une tumeur de la région scléro-cornéenne de l'œil gauche, d'innombrables neurofibromes sous-cutanés dont plusieurs de taille importante.

On observe, au niveau de l'un d'eux, un grand nævus pigmentaire café au lait avec hypertrichose, en d'autres endroits, atrophie cutanée avec vitiligo.

Malgré l'apparence d'une dilatation du trou optique des deux côtés, il n'y avait pas de tumeur du nerf optique.

Dans la famille de ce malade, un garçon de 15 ans présente, dans la

région du cou, deux tumeurs comparables à celles de son frère et de nombreuses taches café au lait. Sa mère a un fibrolipome de la cuisse gauche. Son père présente, au niveau de la région lombo-sacrée, une tumeur du volume d'une orange et ayant la consistance d'un névrome plexiforme ; au niveau du thorax, nombreux angiomes plans, verrues planes et mollusci penduli.

Cas particulièrement intéressant, puisque le croisement de deux lignées non consanguines, mais dont chacune porte des tumeurs fibrolipomateuses, réalise, chez un des descendants, une neurofibromatose périphérique et centrale à évolution mortelle.

BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE (1900).

Femme de 58 ans. Molluscum pendulum de la partie supéro-externe du sein droit pendant jusqu'à la crête iliaque et qui s'est développé depuis la ménopause. Petite taille. Multitude de petites tumeurs disséminées sur tout le corps, pigmentations. Pas de tumeurs sur le trajet des nerfs. Sur la partie latérale gauche du cuir chevelu, une « loupe » de la grosseur d'un œuf de pigeon. Elle a eu 5 grossesses, 4 enfants à terme.

L'aîné, un fils, mourut à 2 ans et demi.

Une fille mourut à 14 mois.

Les deux autres, une fille de 26 ans et un fils de 39 ans, sont bien portants. Ce dernier a de « petites excroissances de chair » sur les deux bras et trois, paraît-il, au scrotum.

Son grand-père paternel, mort à 84 ans, avait une « loupe » du cuir chevelu dans la région pariétale gauche.

Son père avait une loupe au front. A la fin de sa vie, il aurait eu, paraît-il, le corps entièrement couvert de petites tumeurs.

La mère avait sur le sourcil droit « une petite grosseur » qui fut remarquée à la puberté et qui disparut à la ménopause.

BRAYTON (1933).

Famille de 9 enfants dont 5 présentaient des signes cutanés de neurofibromatose. Deux autres sont morts avec des symptômes faisant supposer une tumeur cérébrale. Le père, âgé de 85 ans, encore vivant, présente de nombreuses tumeurs cutanées et serait le seul ascendant atteint.

BROCHER et FROMMEL (1928).

Neurofibromatose chez une femme de 32 ans, sa mère et sa grand-mère.

BROOKS et LEHMANN (1924).

Enfant, 12 ans. Déformation éléphantiasique congénitale du membre inférieur gauche, glaucome de l'œil droit, zones pigmentées.

La mère, âgée de 41 ans, présente de nombreuses taches pigmentaires et petites tumeurs pédiculées et la même déformation. Elle déclare qu'une de ses tantes, âgée de 70 ans, avait les jambes dans le même état.

BRUNS (1891).

Jeune homme, 18 ans. Névrome plexiforme ayant l'aspect d'un bourrelet cutané pigmenté et pileux. Sur le corps, nombreuses taches pigmentaires. Neurofibromatose généralisée.

Le grand-père paternel, le père et les trois frères sont également atteints de neurofibromes congénitaux multiples.

La neurofibromatose a donc frappé trois générations.

BURREL (1929).

Homme de 48 ans. Tumeur sur le front depuis l'enfance. Nodules sur tout le corps depuis 16 ans. Sténose pylorique dû à une fibrose greffée sur un ulcère ancien.

Deux frères et la grand'mère maternelle présentent des nodules semblables.

CASTELLINO (1930).

Un cas chez frère et sœur. Le père, mort à 55 ans, était également atteint de neurofibromatose. La mère était indemne.

Le fils, 25 ans, présentait à la naissance sur tout le corps de petites taches pigmentaires. A l'âge de 4 ans, apparition des premières tumeurs, déficit intellectuel, déficience musculaire, mauvais développement physique, frigidité.

Sa sœur, 15 ans, présentait également, dès sa naissance, des taches pigmentaires. Développement physique et intellectuel très lents. La première tumeur avait apparu à l'âge de 13 ans. Dysménorrhée.

CAWARDINE (1899).

Homme, 25 ans, couvert de nodules de volume variable dont quelques-uns sous-cutanés. Un fibrome pendulum sur la fesse. Taches pigmentaires.

Dans la génération précédente, sa mère, l'aînée de 4 enfants, est atteinte de façon identique. Le deuxième enfant, un fils, est indemne

et les deux derniers, deux fils également, sont atteints comme leur sœur.

Le grand-père maternel, enfin, présentait les mêmes lésions.

CHIRAY et CORYLLOS (1905).

Homme, 37 ans. Taches pigmentaires congénitales. Cyphoscoliose ayant débuté à l'âge de 5 ans. Très nombreux dermatofibromes sous-cutanés et intra-cutanés. Neurofibromes sur tous les petits nerfs du plexus brachial superficiel, sur les nerfs superficiels du bras et de la cuisse, sur le médian et le sciatique. Ouïe diminuée à gauche, parésie du moteur oculaire externe gauche. Intelligence très faible, frigidité sexuelle absolue.

La mère portait une pigmentation semblable mais sans tumeurs cutanées. Elle a eu 11 enfants. Les huit premiers qui ont précédé le malade sont tous morts de méningite dans les premières années. Les deux enfants nés après lui sont vivants et indemnes.

CHRISTOPHE (1933).

Décrit le cas d'un malade atteint de neurofibromatose : petite tumeur bleutée et molle au-dessus de la racine du sourcil droit. Thorax et abdomen couverts de taches pigmentaires typiques. Eléphantiasis énorme, de consistance molle, de la fesse droite, du genou, de la jambe et du pied droits. Luxation spontanée de la hanche droite en dehors et en haut. Développement considérable des organes génitaux externes. Lésions osseuses considérables visibles sur les radiographies. Bassin : déformation considérable en entonnoir du côté malade, amincissement, luxation d'une tête fémorale déformée, allongement du col, difformité du grand trochanter ; la cavité du bassin, les échancrures sciatiques et le trou obturateur sont démesurément agrandis par la masse néoplasique. Genou : gracilité de la diaphyse fémorale, synostose fémoro-rotulienne, corrosion importante des plateaux tibiaux, de la tête du péroné et de l'épine tibiale antérieure. Tarse : os atrophiés, corrodés, géodiques au point de défier toute description.

La grand'-mère maternelle a été opérée pour une volumineuse tumeur molle de la cuisse dont la nature ne peut être précisée.

La mère du sujet est porteuse d'une tumeur de la face palmaire du pouce avec déformation de la deuxième phalange. Cette tumeur, molle et indolore, à développement progressif et lent présentait un caractère neurofibromateux.

CIMMINO (1932).

Taches pigmentaires et nodules sous-cutanés chez une mère dont la fille, âgée de 5 ans, présentait uniquement des taches pigmentaires. Une tumeur de la mère a été extirpée et présentait les caractères d'un neurofibrome.

COCKAYNE (1916).

Femme, 35 ans, teint brun, nombreuses taches de rousseur et taches café au lait sur le tronc et les membres. Sur le dos et le poignet de la main droite, molluscums sessiles bleuâtres. Au-dessus du sein gauche, la peau est épaisse, rugueuse et probablement fibromateuse ; tumeurs molles sur le sacrum.

Elle a deux enfants :

L'aîné, âgé de 5 ans et 7 mois, présente, sur tout le tronc, de nombreuses taches café au lait et, sur le mamelon gauche, une tache irrégulière rouge-bleuâtre. Toutes ces lésions sont congénitales. L'enfant est très nerveux, mais ne présente aucun signe de déficit mental.

L'autre enfant, une fille de 10 mois, a, depuis sa naissance, plusieurs taches café au lait sur le tronc ; son intelligence paraît normale. La mère ne connaît aucun cas semblable dans la famille.

COLE et SHAWAN (1911).

Homme, 40 ans. Nombreuses tumeurs sous-cutanées depuis l'adolescence, taches pigmentaires.

Ses 4 sœurs présentent toutes des tumeurs cutanées.

La mère avait une tumeur arrondie et indolore sur le bras qui fut extirpée, mais elle n'a pas de tumeurs sous-cutanées.

COPELAND, CRAVER et REESE (1934).

Le père présente des taches pigmentaires dans la région lombaire. Une tante du père a une tache analogue à l'épaule droite.

Son fils, 14 ans, avait une tache brune sur le dos dès la naissance ; ensuite, apparition de nombreuses autres taches. Dans le fond de l'œil, fibres myéliniques étendues, surtout autour de la papille. Cyphoscoliose.

CRISTIN et NAVILLE (1920).

Deux cas de tumeurs cérébrales familiales au cours de la neurofibromatose.

1^{er} cas. Malade atteint de tumeurs multiples cérébrales, siégeant en particulier au niveau de l'angle ponto-cérébelleux, et de tumeurs

médullaires. Le père de ce malade avait présenté une surdité bilatérale subite et progressive.

2^e cas. Malade atteint de neurofibromatose périphérique et centrale à type de tumeur de l'angle ponto-cérébelleux. Mêmes lésions chez le père et chez le frère cadet.

CROUZON, BLONDEL et KENZINGER (1925).

Cas intéressant en raison de la transformation maligne d'une tumeur apparue depuis peu.

M. C., 41 ans. Vers l'âge de 13 ou 14 ans, apparition d'une tumeur cutanée molluscoïde dans la région latérale gauche du thorax, suivie d'autres tumeurs au niveau du menton. Progressivement, de nouvelles tumeurs surgissent chaque année ; actuellement elles sont en nombre considérable et atteignent le volume d'une noisette. Outre ces tumeurs

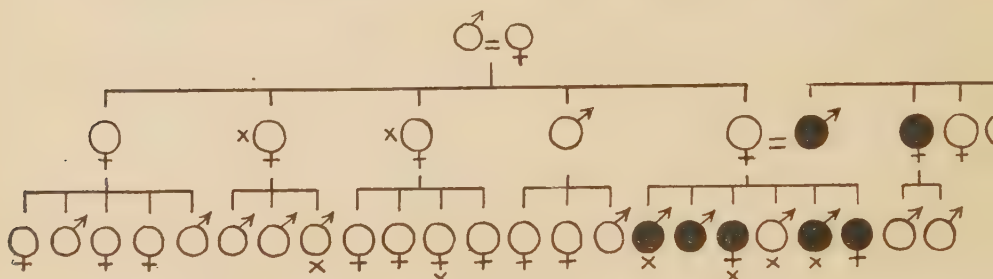


Fig. 61. — Arbre généalogique du cas de CURTIUS et STREMPER. En noir les sujets frappés de neurofibromatose.

cutanées, il semble exister des tumeurs des nerfs périphériques, en particulier au niveau de la gouttière bicipitale interne du bras droit : elles sont disposées en chapelet. Enfin, pigmentation soit punctiforme, soit en forme de plaques maculeuses de la dimension d'une pièce de 2 ou de 5 francs. Cette maladie de Recklinghausen typique est restée stationnaire jusqu'en février 1925.

Mais, à partir de cette époque, la cuisse gauche devient douloureuse ; on extirpe, en mai 1925, une tumeur grosse comme une noisette. Mais l'empatement de la cuisse et la douleur augmentent. A la radio, destruction complète de la branche ischio-rectale dans sa partie moyenne. Le malade reste alité.

Un frère du malade, bossu, a présenté également une maladie de Recklinghausen de même que leur mère. Les enfants, jusqu'ici, sont indemnes.

Outre le caractère familial, il faut souligner l'apparition, dans la

région fessière gauche, de la tumeur qui a évolué rapidement en quelques mois. Les auteurs estiment qu'il s'agit de la transformation sarcomateuse d'un fibrome.

CURTIUS et STREMPER (1928).

Famille dont la plupart des membres étaient atteints de maladie de Recklinghausen et d'épidermolyse bulleuse, traumatique, héréditaire.

Père atteint de neurofibromatose ainsi qu'une de ses sœurs.

Mère, 49 ans, épidermolyse dystrophique depuis l'enfance. Sa mère aurait également été atteinte de cette maladie.

Premier fils, né en 1909, épidermolyse et neurofibromatose.

Deuxième fils, né en 1910, neurofibromatose.

Troisième enfant, une fille, née en 1912, épidermolyse et neurofibromatose.

Quatrième enfant, un fils, né en 1913, épidermolyse.

Cinquième enfant, fils, né en 1915, épidermolyse, neurofibromatose.

Sixième enfant, fille, née en 1916, épidermolyse et neurofibromatose.

Deux sœurs de la mère sont également atteintes d'épidermolyse. L'une a trois enfants avec un fils atteint d'épidermolyse ; l'autre a quatre enfants, dont une fille également atteinte d'épidermolyse.

CZERNY (1874).

Thérèse G., née avec une petite tumeur du dos, qui, à l'âge de 6 ans, avait atteint le volume d'un poing. Au moment de l'observation, la malade présente une tumeur énorme de la région lombaire et de nombreux nodules fibreux des nerfs périphériques.

Sa mère présente 60 tumeurs cutanées. Au niveau de la première vertèbre dorsale, une tumeur qui date probablement de l'enfance a grossi considérablement à l'âge de 26 ans. Un frère aurait été atteint de tumeurs, mais ses descendants seraient jusqu'ici indemnes.

Le grand-père maternel aurait eu, au niveau du bras gauche, une tumeur aussi volumineuse que celle de sa fille. Son frère avait une tumeur peut-être encore plus volumineuse dans le dos gênant considérablement la marche.

L'arrière-grand-père maternel aurait présenté de nombreuses tumeurs sur le dos, la poitrine et les autres parties du corps. Son frère avait également une tumeur énorme dans le dos.

La neurofibromatose s'est donc manifestée dans 4 générations.

DOMBROWSKY (1927). (Voir au livre I, la figure 11).

1^o Jeune fille de 13 ans présentant au niveau de la joue droite une tumeur congénitale déjà opérée il y a sept ans. La figure montre la malade avant l'opération, taille moyenne, crâne asymétrique, extrémité supérieure très allongée sur l'humérus, léger gonflement de périostite, sur le tibia droit épaississement de la couche compacte, scoliose lombaire, épaississement de la langue dans la moitié gauche qui est deux fois plus volumineuse que la droite. La muqueuse du palais est dure, épaissie surtout à droite de même que la muqueuse de la joue, l'œil droit est situé très profondément, la peau est couverte de nodules et de taches pigmentaires, moins nombreuses que chez sa sœur. La tumeur déborde, elle prend naissance sur le front du côté droit, descend entre les deux sourcils, passe sur le nez, et se termine par une sorte de massue. Au niveau du front, elle a une teinte bleuâtre ; sur le nez l'aspect est normal avec quelques comédons ; la consistance, molle sur le front, devient plus dure sur le nez. A droite, la peau de la joue est plissée, pigmentée, de consistance plus molle que les tumeurs. A la palpation on sent des cordons durs.

2^o Sœur de la malade précédente. Jeune fille 23 ans. Les néoformations cutanées existent depuis l'enfance et ont augmenté avec l'âge. La malade est de taille moyenne, de constitution faible ; mains et pieds d'une grande longueur, thorax aplati. A l'humérus, tuméfaction périostique, couche corticale des tibias épaissie, hypoplasie des glandes mammaires. Sur la peau, petits nodules cutanés mous, indolores, pédiculés ou sessiles, de teinte variable, bleuâtre, gris, brun foncé. Taches café au lait. Audessous de l'œil droit, naevus vasculaire ; deux nævi pileux sur le menton et la joue droite ; dos couvert de tumeurs.

Le frère ainsi que le père avaient également des tumeurs cutanées multiples. La mère, indemne, eut 12 enfants dont 8 sont morts en bas âge. Des 4 survivants, une sœur aurait été indemne.

Du Bois (1917).

Marie P., 44 ans, neurofibromatose.

Père mort à 69 ans d'un accident, la mère à 71 ans de pneumonie. Celle-ci présentait, comme sa fille, de nombreuses taches et verrues sur tout le corps et avait sur l'épaule gauche une grosse tumeur dont on avait fait l'ablation. Il est possible que les ascendants plus anciens aient présenté la même affection, car la malade raconte que sa mère trouvait tout naturel de la voir couverte de tumeurs puisqu'elle-même en avait et qu'il y en avait toujours eu dans la famille.

Marie P. a 5 frères, dont trois sont morts jeunes de maladies in-

connues. Deux sont vivants et l'un d'eux est atteint de neurofibromatose.

Marie P. présente, en dehors de taches et de tumeurs multiples, à la base du sein gauche, un molluscum énorme, long de 20 centimètres et large de 12 centimètres, ayant la forme d'un sac et pendant sur le ventre. Ablation. Mariée une première fois à l'âge de 18 ans, Marie P. a une fille, Aurélie D., actuellement âgée de 21 ans, qui présente un Recklinghausen presque aussi développé que sa mère. Taches pigmentaires aux mêmes endroits et, au-dessous du sein gauche, un molluscum du volume d'une petite mandarine et qui tend à augmenter. Elle a un garçon pour l'instant indemne. Marie P. mariée une seconde fois a eu un garçon et une fille jusqu'ici indemnes.

EHRMANN (1922).

Père atteint de neurofibromatose. Sa fille, 12 ans, arriérée mentale, présente des taches et des tumeurs identiques.

ELLER (1928).

I. — Femme, 33 ans. Nombreuses zones pigmentaires, pas de tumeurs.

Sa sœur, 42 ans, présente de nombreuses zones pigmentaires et quelques petites tumeurs, ces dernières apparues secondairement à 35 ans.

Une autre sœur, 39 ans, montre de nombreuses tumeurs apparues à 10 ans.

La grand'mère paternelle était également atteinte.

La mère était indemne.

Le père, 67 ans, présente de nombreuses tumeurs apparues à 30 ans et augmentant depuis.

II. — Femme de 40 ans. Recklinghausen typique.

Les parents et trois frères et sœurs sont normaux. Elle a eu deux garçons et deux filles :

1. Fils aîné, 20 ans, pas de tumeurs, mais quelques zones pigmentaires.

2. Fille, 16 ans, zones pigmentaires sans tumeurs.

3. Garçon, 13 ans, ni pigmentations, ni tumeurs, mais scoliose dorsale.

4. Fille, 3 ans et demi, nombreuses taches pigmentaires depuis la naissance, pas de tumeurs.

FEINDEL (1896).

1^{er} Cas. Femme, 42 ans, tumeurs cutanées et taches pigmentaires. Une sœur est morte à l'âge de 46 ans d'un cancer de l'utérus.

Le père, à 72 ans, est bien portant ; la malade a vu « une fraise » sur une de ses épaules ; elle ne croit pas qu'il ait des tumeurs cutanées.

La mère est morte à 38 ans de suite de couches ; elle n'avait pas de tumeurs, mais de nombreuses taches pigmentaires. Elle avait eu 9 enfants dont 7 moururent en bas-âge ; la malade et sa sœur morte de cancer avaient seules survécu.

FELDMANN et SKLJAR (1931).

Homme atteint de cutis verticis gyrata, d'un naevus géant de la poitrine et du dos, d'atrophie d'un bras et de taches pigmentaires sur le corps. Agrandissement de la selle turcique.

Son père présentait l'aspect classique de la neurofibromatose et la même malformation crânienne.

FERGUSON (1929).

Femme, 56 ans : pigmentations, taches bleues et café au lait, tumeurs molles. Fibrome du bras droit extirpé il y a 6 ans.

Fille, 23 ans, signes cutanés analogues, mais pas de neurofibromes sous-cutanés. Cyphoscoliose.

FISCHER H. (1924).

Maladie de Recklinghausen chez grand-père, mère et ses trois filles (sur 4 enfants). Les trois filles n'avaient que des taches pigmentaires.

FISCHER (1927).

Mère atteinte, depuis la naissance, de quelques taches café au lait seulement. Pendant la première grossesse, apparition de nombreuses tumeurs.

La fille, 12 ans, ne présentait également que des taches café au lait depuis la naissance. Depuis la puberté, apparition de nombreuses tumeurs. En même temps, apparition d'une parésie faciale gauche, de céphalées avec vomissements. Stase papillaire bilatérale, surtout à droite, nystagmus, Romberg positif.

Une autre fille, 7 ans, présente un naevus pigmentaire derrière l'oreille droite.

FOX et FARQUHAR (1876).

I. — Brahmine, 33 ans, présentant, depuis l'adolescence, de nom-

breuses petites tumeurs cutanées, de volume et de consistance variables.

Son père avait de petites tumeurs cutanées depuis l'âge de 16 ans.

Sa mère était indemne. Le grand-père paternel présente de nombreuses tumeurs du volume d'un petit pois.

II. — Homme de 60 ans. Corps littéralement couvert de petites tumeurs depuis l'enfance et, peut-être même, depuis la naissance. Son père est atteint des mêmes lésions.

III. — Coolie de 45 ans, présentant de nombreuses tumeurs sessiles de volume variable.

Son fils, 13 ans, est encore indemne.

Son frère présente les mêmes lésions que lui.

Parents inconnus.

IV. — Batelier indien, 35 ans, présentant des tumeurs augmentant en volume et en nombre depuis l'enfance. Une volumineuse tumeur excisée fut suivie, 18 mois après, d'une poussée d'accroissement encore plus rapide.

Son père avait une tumeur unique sur l'épaule gauche.

FREUND (1929).

Mère atteinte depuis l'enfance de nombreuses tumeurs et taches brunes cutanées.

Son fils, 8 ans, présente, depuis l'âge de 3-4 ans, un gonflement des seins et une induration du testicule droit. Développement normal. Intelligence un peu obtuse. Légère scoliose à gauche. Cicatrice de bec de lièvre. Sur le flanc gauche, grand naevus zostériforme de couleur café au lait. Quelques autres taches pigmentaires. Dans le sillon bicapital, quelques nodules provenant sans doute des troncs nerveux. Les deux seins sont du type féminin et du volume d'une demi-orange. Le testicule droit est remplacé par une tumeur dure, de structure alvéolaire et d'histogénèse inconnue. Testicule gauche et pénis normaux.

FREYSZ (1926).

Montre, à la suite de la présentation d'un malade de *Lévy et Diss*, une femme de 27 ans chez laquelle les signes de la neurofibromatose avaient apparu avec la puberté.

La mère de cette malade (61 ans) est atteinte de la même maladie qui avait apparu chez elle à 18 ans. Elle raconte que son père a eu la même affection.

FRUHHINSHOLZ, LOUYOT, RICHON (1934).

Femme de 25 ans atteinte de Recklinghausen typique. En plus,

volumineuse tumeur tombante de la région deltoïdienne gauche. (Histologiquement xanthome).

Chez sa sœur, 24 ans, les lésions ont débuté à l'âge de 15 ans par l'apparition de nodosités douloureuses à la partie inféro-interne de la cuisse et sur la face interne du genou droit. Dès le début de sa grossesse, les névromes des cuisses ont augmenté de volume. On note, en plus, des tumeurs et taches pigmentaires multiples. Un volumineux névrome d'une racine du plexus sacré formait une tumeur praevia et un obstacle infranchissable nécessitant une césarienne.

Un frère et deux autres sœurs indemnes.

Père atteint de neurofibromatose.

GARDNER et FRAZIER (1930) (fig. 69).

Tumeurs de l'acoustique avec neuro-fibromatose probable.

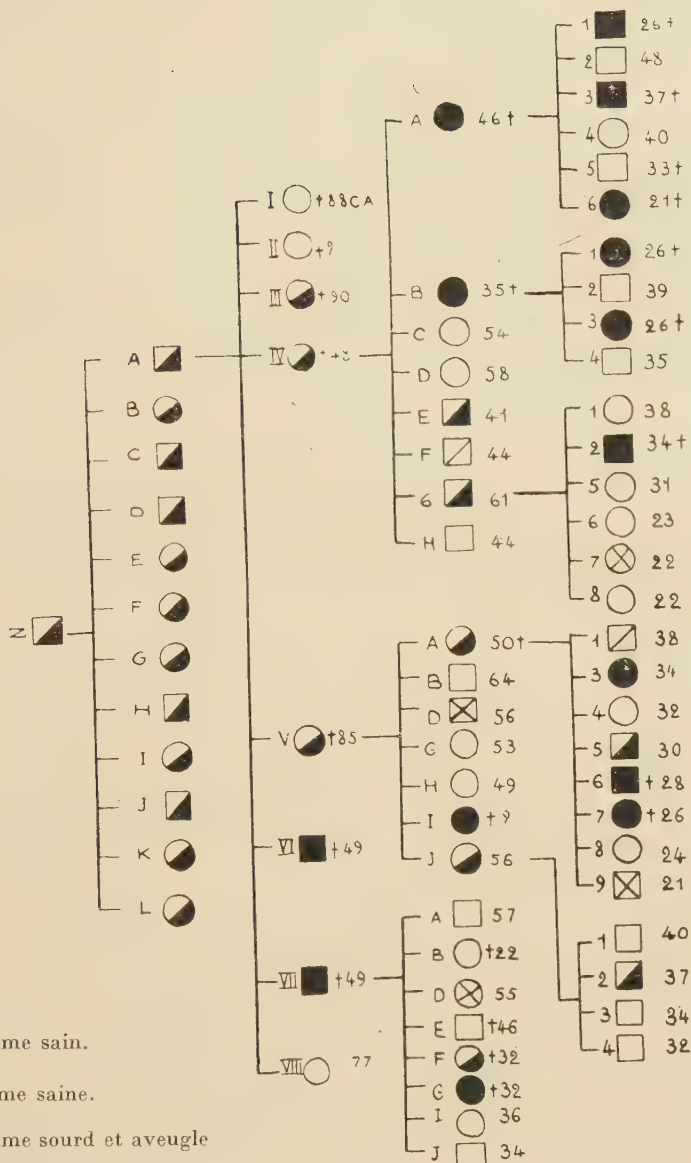
Les auteurs ont établi un arbre généalogique complet s'étendant sur 5 générations et comprenant 217 sujets. Toutefois, la 6^e génération, bien que comprenant de nombreux sujets vivants, n'a pas été portée dans l'arbre à cause de l'extrême jeunesse de ces enfants et des difficultés d'examen. Les auteurs ont pu examiner personnellement 47 membres. Les investigations avaient été difficiles pour de nombreuses raisons : éloignement des sujets, leur mauvaise volonté, leurs craintes et soupçons, leur instruction souvent nulle. D'autre part, l'examen des téguements n'a été possible que pour les parties découvertes du corps, les malades refusant de se déshabiller. Les examens ont porté surtout sur l'appareil auditif et les troubles encéphaliques en utilisant des tests divers : *Weber, Barany, Romberg*, etc...

Pour les deux premières générations, les renseignements ont été fournis par le seul membre encore vivant de la 3^e génération (VIII) : femme de 77 ans douée d'une excellente mémoire. Elle ne se souvient pas de ses oncles ni de ses tantes morts avant sa naissance, mais, d'après son père, ils seraient tous devenus sourds. Son grand-père et son père étaient également sourds.

Son père s'est marié deux fois et a eu 4 enfants de chacune de ses femmes. Deux des enfants du premier mariage devinrent complètement sourds (III et IV) ainsi que trois du second mariage (V, VI et VII). Deux des sourds du 2^e mariage (VI et VII) meurent à l'âge de 48 ans avec céphalées, vomissements et cécité.

Le père (A) est mort à 72 ans d'un cancer de la face.

Le premier membre de la 3^e génération (I) était une femme qui ne devint pas sourde. Mort à 88 ans d'un cancer indéterminé. Elle était mère de 10 enfants et grand'mère de 26, dont aucun ne devint sourd,



□ Homme sain.

○ Femme saine.

■ Homme sourd et aveugle

● Femme sourde et aveugle

◻ Homme sourd.

◐ Femme sourde.

⊠ H. pas de réponse vestibulaire. Tumeur de l'acoustique probable.

⊗ F. » » »

⊠ H. pas de réponse verticale. Tumeur de l'acoustique improbable.

† Mort.

sauf un petit-fils né sourd chez lequel le diagnostic de tumeur de l'acoustique a pu être écarté.

Le deuxième membre de la troisième génération (II) était une femme, mère de 4 enfants et grand'mère de 13. Aucun n'est sourd.

Le troisième membre de la troisième génération (III) était une femme qui devint sourde. Mort à 90 ans. Pas d'enfants.

Le quatrième membre de la troisième génération (IV) était une femme qui devint sourde. Mort de maladie intercurrente à 48 ans. Elle a eu 8 enfants, dont 4 présentaient une surdité bilatérale.

Le premier enfant (A) est une femme morte sourde et aveugle à 46 ans. Surdité datant de 5-6 ans, cécité depuis un an. Elle a eu 6 enfants dont 3 (1, 3 et 6) devinrent sourds et aveugles à la fois.

1. Homme sourd à 23 ans, aveugle à 24, mort à 26.

2. Homme de 48 ans. Bourdonnements d'oreilles sans diminution de l'ouïe. Épreuve de Barany normale. Père de 6 enfants dont les deux aînés, âgés de 21 et 19 ans, sont normaux.

3. Homme sourd et aveugle à 30 ans. Mort à 37 ans. Pas d'enfant.

4. Femme normale à 40 ans et mère de 5 enfants indemnes.

5. Homme indemne, mort de grippe à 33 ans.

6. Femme sourde à 16 ans, aveugle à 20 ans, morte à 21 ans. Mère d'une fille qui n'a pas été examinée.

Le deuxième enfant (B) est une femme morte à 35 ans. Surdité depuis plusieurs années et cécité depuis un an. Mère de 4 enfants dont deux sont atteints (1 et 3).

1. Femme sourde depuis 6 ans, aveugle depuis un an, morte à 26 ans. Pas d'enfants.

2. Homme de 38 ans indemne. Pas d'enfants.

3. Femme morte à 26 ans. Elle était sourde depuis 2-3 ans, aveugle depuis un an. Mère d'une fille de 15 ans qui n'a pas été examinée.

4. Homme âgé de 35 ans n'ayant pas été examiné.

Le troisième enfant (C) est une femme âgée de 54 ans sans symptômes de tumeurs de l'acoustique. Réponses vestibulaires normales. Mère de 4 enfants dont 3 vivants indemnes.

1. Homme de 32 ans indemne, marié à une cousine au second degré indemne et fille de parents indemnes, pas d'enfants.

2. Mort de pneumonie à l'âge de 11 ans.

3 et 4. Pas examinés.

Le quatrième enfant (D) est une femme de 58 ans. *Un des rares membres de la famille présentant des nodules sous-cutanés.* Tumeur molle sur le poignet droit et une autre dans l'aisselle droite. Elles étaient indolores et existaient depuis 20 ans. Apparence de lipomes. Mère de 10 enfants

âgés de 18 à 41 ans, dont deux ont été examinés. Le 4^e, un homme âgé de 36 ans, ne présente pas de symptômes de tumeur de l'acoustique et nie la présence de nodules cutanés. Le 8^e, une femme de 24 ans, est sourde depuis l'enfance ; bourdonnements d'oreille, pas de nodules sur les parties découvertes du corps, diminution très marquée de l'ouïe.

Le *cinquième enfant (E)* est un homme de 41 ans sourd de l'oreille droite depuis l'âge de 18 ans. Surdité de l'oreille gauche depuis 6 ans. Cataracte de l'œil gauche. Diagnostic : tumeur bilatérale de l'acoustique. Père de 5 enfants âgés de 6 mois à 10 ans.

1. Fille âgée de 10 ans. Bourdonnements et écoulement des oreilles depuis un an. Ouïe normale. Luxation congénitale de la hanche droite

2. Normal.

3, 4 et 5. Trop jeunes pour avoir pu être examinés.

Le *sixième enfant (F)* est un homme de 44 ans. Pas de tumeurs de l'acoustique. Nie avoir des manifestations cutanées. Père de 5 enfants âgés de 1 à 11 ans, dont aucun n'a été examiné.

Le *septième enfant (G)* est un homme de 61 ans. Surdité complète depuis 20 ans. Céphalée et vertiges. Nie la présence de tumeurs cutanées. Nerfs crâniens normaux, à part les 5^e et 8^e paires. Romberg négatif. Pas de nystagmus. Squelette normal. Absence de réponses vestibulaires. Tumeurs acoustiques probables. Père de 10 enfants :

1. Homme de 38 ans. Pas de symptômes de tumeur de l'acoustique. Barany normal, nerfs crâniens normaux.

2. Homme, mort sourd et aveugle à l'âge de 34 ans.

3. et 4. Jumelles mortes en bas âge.

5. Femme de 31 ans indemne et mère de 6 enfants non examinés.

6. Femme de 23 ans, normale.

7. Femme de 22 ans. Légère paralysie faciale, absence de réponses vestibulaire, tumeurs acoustiques probables, niant la présence de tumeurs sur le corps.

8. Sœur jumelle de la précédente, malheureusement pas examinée.

9. et 10. Agés respectivement de 18 et 14 ans, indemnes.

Le *huitième enfant (H)* est un homme de 44 ans. Petit nodule indolore sur le front. Nie la présence d'autres nodules sur le corps. Par ailleurs normal. Père d'un enfant indemne à 18 ans.

Le 5^e membre de la troisième génération (V) est une femme sourde depuis plusieurs années, morte à 85 ans. Mère de 10 enfants dont 3 sont morts en bas-âge. Sur les 7 survivants, 3 devinrent sourds.

Le *premier enfant (A)* est une femme complètement sourde depuis longtemps. Morte à 50 ans. Mère de 10 enfants dont 4 sourds.

1. Homme de 38 ans. Pas de réponses verticales, mais réponse des deux canaux horizontaux. Nie la présence de manifestations cutanées.

2. Mort d'accident à l'âge de 7 ans.

3. Femme, 34 ans. Surdité, c c t , vomissements, céphalées. Paraly ie faciale droite du type p r ph rique. Démarche légèrement ataxique, Romberg positif. Tumeur de l'angle ponto-cérébelleux droit probable. Nystagmus spontané. Mère de deux enfants de 6 ans et 18 mois qui n'ont pas été examinés.

4. Femme de 32 ans, indemne, niant la présence de tumeurs cutanées.

5. Homme de 30 ans. Surdité de l'oreille droite à 14 ans et de l'oreille gauche à 16 ans. Céphalées. Absence complète de réponses vestibulaires. Tumeur acoustique bilatérale probable. Père de trois enfants qui n'ont pas été examinés.

6. Homme de 28 ans, sourd et aveugle, vomissements, vertiges, démarche chancelante. Mort.

A l'autopsie, tumeur du côté droit du cervelet comprimant l'hémisphère cérébelleux droit et mesurant $5,5 \times 3,5 \times 3,5$ cm. ; tumeur du côté gauche $3 \times 3 \times 1$ cm. 5, aspect identique des deux tumeurs : consistance solide, encapsulées et lobul es. Aspect granuleux à la section.

7. Femme sourde, muette et aveugle, morte à 26 ans. A l'autopsie, tumeurs symétriques facilement  nucl ables dans les angles ponto-cérébelleux.

8. Femme de 24 ans indemne, niant la présence de nodules cutanés.

9. Homme de 21 ans. Bourdonnements d'oreille, absence de réponses vestibulaires avec légère surdité plus marquée à gauche qu'à droite. Diagnostic : tumeur bilatérale de l'acoustique au début.

10. Fille de 19 ans, pas examinée. Serait indemne.

Le *deuxième enfant (B)* est un homme de 64 ans, indemne. Pas d'enfants.

Trois autres enfants de cette 4  génération (C, E, F) sont morts en bas-âge.

Le *quatrième enfant (D)* est un homme de 56 ans. Absence de réponses vestibulaires, tumeur acoustique bilatérale probable. Père de 11 enfants, âgés de 6 mois à 22 ans dont aucun n'a été examiné. Aucun ne serait malade.

Le *septième enfant (G)* est une femme de 53 ans ; bourdonnements, nodule mou et pédiculé sur la joue gauche. Diabète depuis 12 ans. Réactions vestibulaires normales. Mère de 8 enfants âgés de 18 à 34 ans, dont deux ont pu être examinés :

4. Homme de 27 ans, paraissant indemne et n'ayant pas de nodules sur les parties visibles du corps.

8. Homme de 18 ans paraissant également normal.

Le huitième enfant (*H*) est une femme de 49 ans indemne et mère de deux enfants non examinés.

Le neuvième enfant (*I*) est une femme morte sourde et aveugle à un âge inconnu. Pas de renseignements.

Le dixième enfant (*J*) est une femme de 56 ans. Surdité à 26 ans.

Céphalées, démarche légèrement ataxique, pas de réponse du nerf vestibulaire. A la radio, érosion suspecte de la surface inféro-postérieure de l'os pétreux droit. Tumeur ferme, de 2 cm. de diamètre, adhérente à l'olécrane. Diagnostic : tumeurs acoustiques bilatérales et syphilis. Mère de 4 fils :

1. Homme de 40 ans, indemne.

2. Homme de 37 ans complètement sourd ; absence de réponses vestibulaires, petit nodule au-dessus de la narine gauche ne cessant d'augmenter de volume. Cataracte et léger strabisme externe de l'œil gauche. Diagnostic : Tumeurs acoustiques bilatérales. Son fils, âgé de 13 ans, est indemne.

3. Homme de 34 ans indemne et père de deux enfants de 12 et 13 ans qui n'ont pas été examinés.

4. Homme de 32 ans, indemne.

Le sixième membre de la troisième génération (*VI*) est un homme mort sourd et aveugle à l'âge de 49 ans. Pas d'enfants.

Le septième membre de la troisième génération (*VII*) est un homme mort sourd et aveugle à 49 ans. Surdité à 44 ans, cécité à 48 ans. Père de 10 enfants :

Le premier (*A*) est un homme de 57 ans, indemne. Père de 5 enfants dont 3 morts en bas-âge. Parmi les autres, âgés de 18 à 20 ans, aucun ne serait sourd.

Le deuxième (*B*) est une fille morte à 22 ans de tuberculose.

Le troisième (*C*) est mort en bas-âge.

Le quatrième (*D*) est une femme de 55 ans. Tumeurs acoustiques au début probables : pas de réponses vestibulaires. Mère de 7 enfants âgés de 15 à 33 ans, non examinés.

Le cinquième (*E*) est un homme mort de diabète à 46 ans. N'aurait pas été atteint.

Le sixième (*F*) est une femme morte à 32 ans. Était atteinte d'hémiplégie et de surdité. Pas d'enfants.

Le septième (*G*) est une femme morte sourde et aveugle à 32 ans. Mère de deux enfants morts en bas-âge.

Le *huitième* (H) est une femme morte de diphtérie à 15 ans.

Le *neuvième* (I) est une femme de 36 ans paraissant indemne. Mère de 3 enfants.

Le *dixième* (J) est un homme de 34 ans, indemne.

Le *huitième membre de la troisième génération* (VIII) est une femme de 77 ans et la seule survivante de cette génération. C'est elle qui a fourni les renseignements sur les deux premières générations. Elle était indemne, mère de 7 enfants et grand'mère de 17 qui n'ont pas été examinés, mais qui seraient tous indemnes.

GENERSICH (1870).

Tumeurs multiples chez deux frères issus de deux pères différents. Hérité transmise par la mère qui présentait des nodules au niveau du plexus brachial. Le 3^e enfant est indemne.

GILCHRIST (1896).

Femme, 26 ans. Tumeurs depuis l'enfance. Une grande tache violacée et une autre téléangiectasique. 5 jours après l'extirpation d'une tumeur, apparition, au même endroit, d'un sarcome. Deux ou trois enfants de la même génération morts en bas-âge. Sa mère, à l'âge de 25 ans, avait déjà un grand nombre de tumeurs dont l'une a dégénéré en cancer. La grand'mère maternelle présente les mêmes lésions que sa petite-fille.

GODET (1906).

Fillette de 8 ans. Il y a deux ans, apparition, sur la région latérale supérieure gauche du thorax, d'une tumeur qui mesure actuellement 9 cm. 5 sur 4 cm., à contours mal définis, de consistance molle et donnant à la palpation la sensation d'un amas vermiculaire. Opération : névrome racémeux.

Père atteint de pied-bot congénital.

La mère, 38 ans, présente, sur la fesse gauche, une longue cicatrice résultant d'une opération subie il y a 20 ans pour une tumeur volumineuse. Corps littéralement couvert de petites tumeurs molles, indolentes et, pour la plupart, pédiculées, « comme si elle était revêtue d'un maillot auquel on aurait cousu une multitude de grelots ». La face, les mains et les pieds sont indemnes. Son père était mort de cancer de l'estomac.

GRENET, DUCROQUET, ISAAC-GEORGES et MACÉ (1934).

I. — Dans une famille, trois membres ont pu être examinés. a) Enfant de 3 ans, malformation congénitale du tibia gauche. On note,

sur des régions diverses des téguments, trois ou quatre taches discrètes.

Son frère, 4 ans et demi, a une forme uniquement pigmentaire avec quelques taches café au lait.

La mère est atteinte d'une maladie de Recklinghausen typique avec taches cutanées multiples, tumeurs nerveuses et tumeurs dermiques.

II. — Autre cas. Enfant de 5 ans et demi. Déformation en entonnoir du thorax. Nombreuses taches pigmentaires. Aucune tumeur cutanée ni nerveuse.

Le père présente, au complet, tous les signes de la neurofibromatose : molluscums, taches, kystes sébacés, tumeurs nerveuses ainsi qu'une surdité partielle et une légère cyphose.

Lè frère aîné du malade, 7 ans et demi, serait atteint, depuis les premières années de sa vie, d'une tumeur cérébrale. Il a, paraît-il, quelques taches pigmentaires.

La grand'mère paternelle de ces enfants aurait été atteinte d'une maladie de Recklinghausen complète.

GROSS et RAAB (1933).

Jeune fille, 13 ans, présentant depuis l'âge de 7 ans, au milieu de la face, surtout dans les sillons naso-labiaux, des tumeurs dures et rougeâtres du volume d'une tête d'épingle (adénomes sébacés du type Pringle). Sur le tronc, taches café au lait et tumeurs molles.

Sa sœur, 16 ans, est atteinte des mêmes lésions depuis l'âge de 10 ans.

Chez la mère, même aspect. Ses sœurs sont normales ainsi que sa mère.

GUILLAIN (1922).

Un frère, âgé de 32 ans, et sa sœur, âgée de 28 ans, sont atteints de maladie de Recklinghausen typique.

La mère et deux cousines germaines présenteraient la même affection. La transmission par la mère est d'autant plus évidente que les deux malades ne sont pas nés du même père.

Du même auteur, un autre cas récemment publié dans *Jahrbücher für Psych. und Neurol.* — H. 30 ans neurofibromatose avec lésions polymorphes du névraxe. Lésions cutanées analogues chez sa mère, sa sœur, sa tante. (Les lésions centrales sont résumées au livre III) (cas ne figurant pas dans nos tableaux).

GUINON (1927).

Homme atteint de Recklinghausen avec malformations osseuses.

Ses trois enfants ont tous, depuis la naissance, des pigmentations cutanées qui continuent à se développer. Un enfant est arriéré au point de vue mental.

Un frère du père est atteint de Maladie de *Little*.

HARBITZ (1909).

Cas 1. — Femme, 52 ans. A 26 ans, éruption de fibromes sur la poitrine, le dos, la face, les bras et les jambes ; nombreuses taches pigmentaires sur tout le corps, pas de tumeurs sur les nerfs.

Sa fille, 23 ans, présente les mêmes lésions, mais en plus quelques

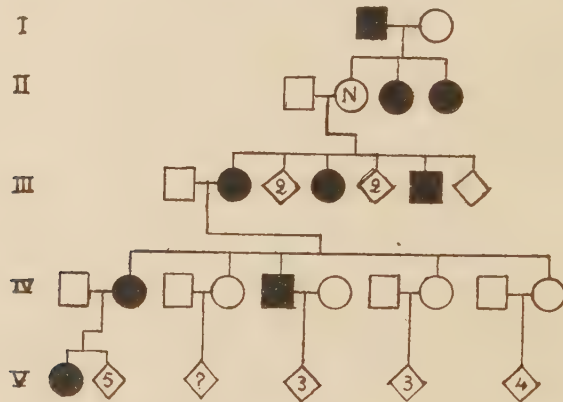


Fig. 63. — Arbre généalogique du cas d'HARBITZ.

fibromes mous superficiels, de couleur bleu-violet. Rien sur les nerfs.

Cas 9. — Femme, 25 ans, morte d'érysipèle. Présentait, depuis la naissance, un épaissement fibromateux qui s'est transformé en éléphantiasis de la jambe gauche et des organes génitaux. La circonférence de la jambe atteint 45 cm, celle de la cuisse 72 cm. Sur le côté droit du dos et de l'épaule, peau épaissie avec des nodules très durs ; sur le cou, zones leucodermiques ressemblant à des cicatrices. D'autre part, depuis l'âge de 14 ans, apparition, tous les 15 jours, de crises de tremblements et de frissons suivies de sensation de chaleur et de sueurs.

Dans les 4 générations antérieures de ce cas familial, plusieurs membres, dans chaque génération, ont présenté un éléphantiasis à peu près analogue des extrémités inférieures. Ce sont : en remontant,

1. La mère et son frère.
2. La grand'mère maternelle, son frère et sa sœur.
3. Deux sœurs de l'arrière-grand'mère.
4. Grand-père maternel de la mère de la mère.

HARBITZ (1932). Famille déjà décrite par l'auteur, en 1909.

Femme de 47 ans. Névrome plexiforme de la paupière et de la tempe. Neurofibromes périphériques multiples et nombreuses taches pigmentaires. Tumeur fusiforme à la face interne du bras et au coude. Opérée à 46 ans pour un cancer de l'estomac.

Elle a eu 9 enfants :

1. Fils, 24 ans, nombreuses taches pigmentaires. En plus, grands naevi vasculaires et nodules multiples sur les nerfs des bras.

2. Fille, 22 ans. Grande tache rouge sur le côté droit du corps et nombreuses petites taches pigmentaires. Pas de nodules. Elle a une fille indemne de 2 ans.

3. Fille, 19 ans. Taches pigmentaires. Nombreux nodules sur les troncs nerveux.

4. Fille, 17 ans. Pigmentations et quelques nodules sous-cutanés.

5. Fille, 14 ans. Nombreuses taches pigmentaires, pas de nodules.

6. Fils, entré à l'hôpital à l'âge de 5 ans et mort 4 ans plus tard de tumeur cérébrale. Il avait de nombreux nodules neurofibromateux sur presque tous les nerfs périphériques, mais pas de taches ni nodules cutanés. A l'autopsie : infiltration épaisse des méninges molles. Crâne considérablement agrandi, surtout dans sa partie postérieure. Hydrocéphalie interne des deux ventricules latéraux. Masse néoplasique infiltrante entourant la base du cerveau, le bulbe, les pédoncules et les racines des nerfs craniens, etc... Le plancher des ventricules est recouvert de masses tumorales (fig. 46) qui se propagent sur les côtés en recouvrant le corps calleux. Diagnostic : gliomatose ou neurinomatose diffuse de la queue de cheval, du plexus lombo-sacré et des méninges médullaires et cérébrales avec hydrocéphalie interne.

7. Une fille de 9 ans, née en 1923, serait en traitement pour des ganglions cervicaux et ne présenterait pas de nodules.

8. Une fille de 7 ans, née en 1925, et

9. une fille de 5 ans, née en 1927, n'ont ni taches ni nodules.

HASHIMOTO.

Japonais, 42 ans. Tumeurs cutanées congénitales actuellement au nombre de 4503 ; taches pigmentaires.

Sa sœur présente une neurofibromatose cutanée généralisée.

Leur père est atteint de nombreuses tumeurs cutanées.

HERCZEL (1890).

Fillette, 10 ans, physionomie d'aspect idiot. Pigmentations, élephantiasis du bras et de l'avant-bras gauches. Névrome plexiforme,

épaississements nodulaires en grains de chapelet dans les deux plexus brachiaux, légère parésie et atrophie des muscles des deux extrémités supérieures. Père indemne.

Eva M., mère de la malade précédente. Idiotie. Le tronc et les extrémités sont complètement couverts de nodules fibreux mous, du volume d'une tête d'épingle à celui d'un poing. Les deux autres enfants, âgés respectivement de 6 mois et de 8 ans, seraient indemnes.

Son père (le grand-père maternel de la fillette était atteint de fibromes cutanés multiples.

Ici l'affection avait atteint trois générations.

HESELBACH (cité par LANGE, 1906).

Homme, 39 ans, névromes multiples. Toute la surface du corps, de la tête aux jambes, est couverte d'un grand nombre de tumeurs du volume d'une noisette à celui d'un sein de femme. Ces tumeurs dataient de la naissance.

Le père était atteint de la même affection.

HERXHEIMER et ROTH (1914). — Cas I.

Homme de 38 ans. Innombrables nodules cutanés depuis la naissance, ils augmentent progressivement de volume. Nombreux nerfs épaissis avec nodules en chapelet. Une grosse tumeur de la région cervicale gauche, au voisinage de la thyroïde, et provoquant de la gêne respiratoire, nécessita une trachéotomie. Mort. Autopsie : fibromes des grands nerfs périphériques avec dégénérescence sarcomateuse et métastases pulmonaires, nombreux fibromes cutanés.

Le père était atteint de la même maladie.

HINTZ (1909).

Garçon de 5 ans. Taches pigmentaires et nodules sous-cutanés.

Un frère ne présente qu'une tache rouge sur le corps.

Le 3^e enfant, une fille, est indemne.

Le père, 42 ans, est atteint d'innombrables tumeurs cutanées et de petites taches pigmentaires.

Le frère du grand-père paternel présente les mêmes lésions que son neveu (le père du petit garçon).

HITCHCOCK (1862).

Homme de 46 ans, présentant de nombreuses petites tumeurs cutanées pédiculées et une tumeur volumineuse datant de 20 ans, au niveau du nerf cubital. Cette tumeur avait récidivé 2 ans après son

extirpation et nécessita l'amputation du bras. La sœur, âgée de 54 ans, est atteinte de tumeurs depuis l'âge de 10 ans. 5 autres enfants de la même génération étaient indemnes ; quelques-uns sont morts en bas-âge.

Le père avait des frères et cousins morts de cancer.

Le mère présentait, à l'âge de 81 ans, de nombreuses tumeurs. Elle nie l'existence de tumeurs dans sa parenté.

HOEKSTRA (1922).

Homme, 47 ans, né en 1872. Apparition de petits nodules sous-cutanés il y a 21 ans, dont quelques uns, 9 ans plus tard, présentaient une croissance plus rapide. En 1909, traumatisme violent sur le pied gauche. 15 jours après, douleurs et gonflement au niveau de la malléole interne. A l'examen, on constate de nombreux nodules et taches pigmentaires sur tout le corps. Le plus grand nodule était situé sur la malléole interne et atteignait le volume d'un œuf de poule. Extirpation. Diagnostic : sarco-neurofibrome. Récidive deux ans après. Extirpation avec nouvelle récidive 5 mois après. Amputation, trois ans après la première opération. En 1916, ablation d'une deuxième tumeur à croissance rapide, au niveau de l'occiput. Histologiquement, sarcome à cellules polymorphes. Mort, trois mois après, par métastases pulmonaires, pleurales, hépatiques, surrénales et rénales provenant de ce deuxième sarcome. A noter que d'autres nodules nerveux présentaient un léger degré d'atypie cellulaire.

Ce malade a un fils unique né en 1903. A l'âge de 14 ans, chute sur le siège. 5 semaines après, sarcome à cellules fusiformes dans la région fessière droite. Opération et radiothérapie post-opératoire. A ce moment, pas d'autres néoformations cutanées ou nerveuses. 9 mois après, récidive. 15 mois après le début du sarcome, apparition des premières taches brunes et de nodules. L'année suivante, paralysie du nerf sciatique par envahissement sarcomateux du nerf. Dans un nodule cutané extirpé antérieurement, il y avait déjà un début d'atypie cellulaire comme chez le père. Les autres tumeurs nerveuses étaient des neurofibromes. Pas de métastases.

Il faut souligner que, chez le père, les premiers nodules avaient apparu à 26 ans et que chez le fils ils apparurent dès l'âge de 15 ans. Les autres membres de la famille seraient indemnes.

KAYSER (1905).

Homme, 38 ans. Nombreuses tumeurs cutanées et larges zones pigmentées.

Son frère présente des tumeurs multiples encore plus nombreuses.

La mère serait morte de tumeurs qui s'étaient réunies en une masse s'étalant sur la poitrine.

KNIASCHANSKY (1932).

Femme de 30 ans. Six grossesses et de nouveau enceinte. Se plaint d'un sac cutané sur le flanc droit qui se « remplit » particulièrement pendant la grossesse. Nombreuses taches et tumeurs multiples sur le corps.

Mari indemne.

Fille aînée, 11 ans, indemne — simples taches psoriasiques sur le cou et le dos.

2^e fille, 6 ans, taches pigmentaires et tumeur sur l'omoplate droite.

Troisième enfant (garçon de 4 ans), taches pigmentaires.

La malade ne se rappelle pas avoir vu de lésions semblables chez ses autres enfants (qui sont morts) ni chez des parents de la famille.

KÖLPIN (1897).

Fibromes molluscoïdes multiples chez un homme de 31 ans. Les parents du malade seraient indemnes, mais un fils de son frère est atteint des mêmes nodules que lui.

KÖNIGSDORF (1889).

Femme, 45 ans, présentant, comme sa mère et trois de ses sœurs, des tumeurs cutanées identiques ; deux autres frères et deux autres sœurs sont morts d'une affection inconnue. De ses enfants, deux sont encore vivants et présentent quelques taches arrondies jaune-brun sur les jambes. Elle est atteinte en plus de cyphose, d'ostéomalacie et d'un léger degré d'idiotie. Ces tumeurs existent depuis l'enfance.

En somme, trois générations atteintes.

LABOUVERIE (1899).

Homme, 34 ans. Nombreuses taches brunes punctiformes, 4 fibromes cutanés, un molluscum fibrosum et un molluscum pendulum dans le dos. Son père présente de nombreuses taches pigmentaires et des nodules sur les nerfs. La mère, indemne, est morte d'un cancer du sein. Un frère du grand-père, âgé de 88 ans, avait des taches pigmentaires et des tumeurs molluscoïdes.

LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN (1924).

Homme, 37 ans, tumeurs cutanées et pigmentations typiques. Troubles psychiques. Légère lymphocytose dans le liquide céphalo-

rachidien due probablement à la présence de nodules dans les espaces sous-arachnoidiens. En plus, spina bifida au niveau de la 5^e vertèbre lombaire. Une fille de 11 ans présente jusqu'ici comme seul symptôme des taches pigmentaires.

LAIGNEL-LAVASTINE et RANVIER (1927).

Femme 37 ans, taille 1 m. 30, poids 37 kg. Tumeurs sous-cutanées et cutanées, névromes, surtout le long des nerfs du plexus brachial, taches pigmentaires. Tumeur royale à la face postérieure de la jambe droite. Scoliose, déformation du bassin.

Sa mère présentait de nombreux molluscums sur le visage ; elle est morte aliénée.

Sa sœur présentait une tumeur royale de la fesse et des taches pigmentaires.

LANGE, E. (1906).

C. M., né en 1854. Taches pigmentaires multiples depuis la naissance. A l'âge de 14 ans, apparition de la première tumeur au niveau de la face antérieure de l'avant-bras gauche ; elle dépasse actuellement e volume d'une noisette. Ultérieurement : nouvelles tumeurs (coude, cuisse, tronc et dos). En 1903, venu pour faire opérer son fils également atteint d'une tumeur gênante de la région fessière, il est examiné à nouveau : le corps entier, surtout le tronc, est parsemé de tumeurs innombrables dont le volume varie de celui d'un grain de mil à celui d'une prune. Nombreuses taches pigmentaires. Intelligence normale.

Son fils, H. M., né en 1889, aurait été indemne à la naissance. Première tache pigmentaire à 6 ans, première tumeur à croissance assez rapide sur la cuisse gauche à l'âge de 10 ans. C'est pour cette dernière tumeur que le père avait amené son fils à la clinique. Examen : Constitution faible, intelligence normale. Pas de malformations visibles. Nombreuses taches pigmentaires sur le corps. Nombreuses tumeurs, surtout dans la région fessière. Dans la région fessière gauche masse volumineuse d'un diamètre de 10 centimètres. Extirpation et guérison.

Le père de C. M. est mort à l'âge de 75 ans et avait présenté quelques taches pigmentaires. La mère de C. M. aurait été indemne. C. M. lui-même était le plus jeune de 7 enfants : 4 frères et 3 sœurs. Parmi ceux-ci, un frère avait toujours été dur d'oreille et avait un défaut de prononciation. Un autre frère, mort à 65 ans d'une affection pulmonaire,

présentait de nombreuses pigmentations, mais n'aurait pas eu de tumeurs. Rien de particulier chez les autres frères et sœurs.

C. M., outre le fils atteint, a deux filles. L'aînée, indemne, a une fille bien portante; la cadette, présente quelques taches pigmentaires.

D. LAZARESCU et E. LAZARESCU (1931).

Mère atteinte de maladie de Recklinghausen, sans lésions osseuses. Son enfant présente, dès la naissance, une légère exophtalmie et un gonflement de la paupière droite. A l'âge de 2 ans et 7 mois, exophtalmie très marquée, paupière hypertrophiée et déformée avec ptosis. Opération : névrome plexiforme. Déformations osseuses rendant impossible la station debout et la marche. Taches pigmentaires cutanées.

LECLERC (1908).

Homme, 28 ans. Tumeurs cutanées et taches pigmentaires depuis la naissance. Paralyse radiculaire du plexus brachial.

Le trisaïeul du malade, son bisaïeul et son aïeul avaient, à ses dires, « la peau couverte de taches et de gros boutons comme des go-billes ». Ils ont vécu jusqu'à plus de 80 ans.

Son père, âgé de 52 ans, est également atteint, ainsi que son frère qui, en outre, présente des vertiges.

L'affection a frappé en tout 5 générations. Seuls les hommes ont été atteints. Les femmes avaient été respectées dans toutes les générations.

Le malade a un enfant, garçon de 4 ans, qui n'est pas encore atteint.

LERICHE (1911).

Homme de 45 ans, dont le corps est couvert en entier de nodules fibreux et de taches pigmentaires. Sténose pylorique typique due à une tumeur fibreuse en dégénérescence sarcomateuse.

Le père est également atteint de neurofibromatose.

Sur les trois enfants du malade, une fille est complètement couverte de taches pigmentaires.

LERNER (1934).

La mère, 36 ans, et deux de ses enfants, 13 et 9 ans, sont atteints de maladie de Recklinghausen typique. Parmi les 4 enfants, le troisième semble normal, la 4^e aurait une tumeur molle sur la grande lèvre.

Le grand-père des enfants aurait des tumeurs molles multiples disséminées sur le corps entier.

Parmi les frères et sœurs de la mère, 1 paraissait normal, 2 sont morts de tumeurs cérébrales, 1 présente une maladie de Recklinghausen avancée avec des lésions osseuses.

LÉVY et LIBERSON (1930).

Femme de 52 ans. Il y a 12 ans, apparition d'une tumeur entre l'épigastre et l'ombilic atteignant, en 1918, le volume d'une petite mandarine. Extirpation suivie, en 1924, d'une récidive un peu plus volumineuse. Nouvelle intervention. En 1926, nouvelle récidive et troisième intervention. En 1928, apparition, dans l'aîne gauche, d'une petite tumeur qui fut extirpée et n'a pas reparu. Quelques mois après, la tumeur de la région épigastrique se développe de nouveau : volumineuse tumeur à grand axe transversal formée de petites excroissances juxtaposées en forme de chou-fleur, prenant naissance au bord externe du sein gauche et dépassant la région mamelonnaire à droite. Biopsie : névrome vrai ne revêtant aucun caractère de malignité. Radiothérapie. A noter la tendance de la malade à faire des chéloïdes. On constate également de nombreuses taches café au lait de dimensions variables, des taches violacées surélevées extrêmement nombreuses et de dimensions plus grandes et enfin de nombreuses petites tumeurs pédiculées, mollasses, d'aspect rosé.

Il n'existerait, d'après la malade, aucun antécédent cutané ou nerveux familial. Mari mort de tuberculose pulmonaire.

Elle a eu deux enfants dont une fille, âgée de 18 ans ; celle-ci présente, depuis la naissance, des taches brunes semblables à celles de sa mère.

LIER (1913).

Femme, 23 ans, neurofibromatose depuis l'enfance. Depuis deux ans, apparition de nombreux autres fibromes.

Le père est atteint de la même affection.

LITTLEWOOD, Maxwell TELLING et SCOTT (1905).

Homme 47 ans, nombreuses tumeurs cutanées, la première apparue à 30 ans. Intervention pour une de ces tumeurs (hypogastrique), en raison de la gêne fonctionnelle. Mort consécutive par shock. A l'autopsie, nombreuses tumeurs internes dont quelques unes atteignent le volume d'un œuf. La plupart sont situées sur les trajets nerveux ou sur une racine nerveuse dorsale.

Son père, atteint de tumeurs semblables, mourut d'une maladie intercurrente à 79 ans.

LUCKE (1930).

Maladie de Recklinghausen associée à diverses anomalies dégénératives (fig. 64).

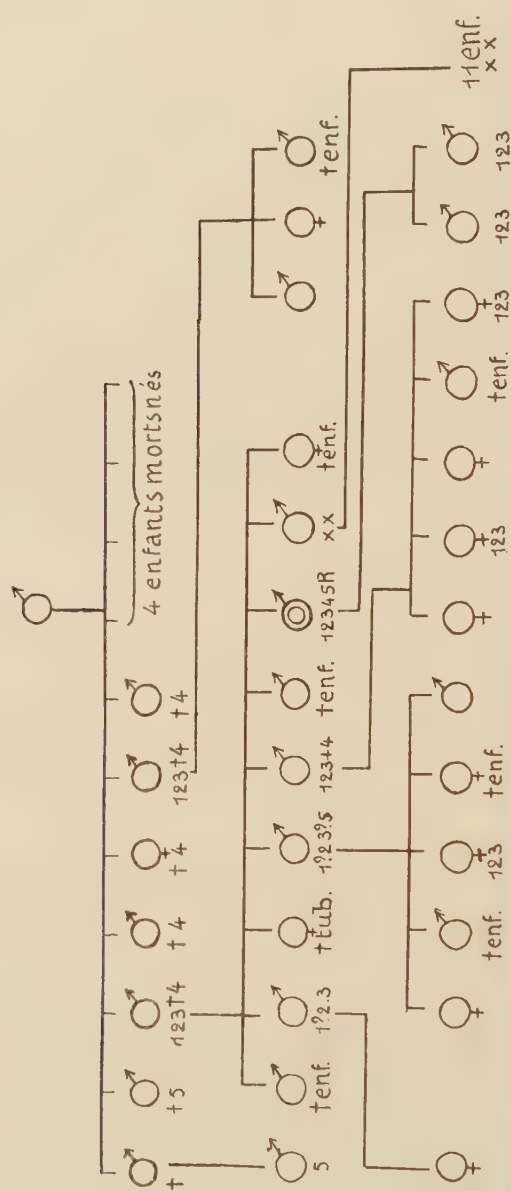


Fig. 64. Héritéité d'anomalies congénitales diverses dans un cas de maladie de Recklinghausen. Tendence familiale marquée à des troubles psychiques et au cancer de l'estomac (d'après Lucke). 1 = absence des rotules ; 2 = malformation des ongles du pouce ; 3 = luxation du cubitus et du radius ; 4 = cancer de l'estomac ; 5 = maladie mentale ; R = maladie de Recklinghausen ; les deux astérisques placés sous l'homme de la deuxième génération et sous ses onze enfants indiquent que l'auteur n'a pas pu avoir de renseignements sur eux. Le chiffre précédé d'une croix indique la cause de la mort.

Homme, 43 ans, présentant, en plus des lésions cutanées caractéristiques, toute une série d'autres anomalies congénitales : absence

des deux rotules, malformation des ongles des pouces, luxation congénitale bilatérale du radius dans l'articulation du coude et du cubitus dans le poignet. A l'âge de 40 ans, extirpation d'un cancer de l'estomac. Troubles psychiques, démence.

Ce serait le seul cas de maladie de Recklinghausen observé dans cette famille, mais il faut souligner que l'arbre généalogique a été établi en partie d'après les simples renseignements recueillis parmi les membres de la famille.

Parmi les 33 membres de cette famille on a noté :

absence de rotules : 9 fois,

malformation des ongles des pouces : 11 fois,

luxation du radius et du cubitus : 10 fois,

troubles mentaux : 4 fois,

cancer de l'estomac : 7 fois (6 membres en sont morts).

MAINZER (1899).

Éléphantiasis congénital chez une fillette de 4 ans. Pas de formations éléphantiasiques dans la famille. La mère avait un naevus au bras.

MATHIES (1913).

Femme, 35 ans. Parents et mari bien portants. 4 frères ou sœurs et leurs enfants seraient indemnes.

A l'âge de 15 ans, apparition de nodules augmentant progressivement en nombre et en volume. Petite taille : 1m 42. Démarche chancelante et légèrement ataxique. Atrophie optique gauche. Surditée complète. Nombreuses tumeurs sur le trajet des nerfs périphériques. Anosmie à droite.

A l'autopsie, on trouva à la base du cerveau cinq nodules durs, du volume d'une noix et qui étaient en rapport avec des nerfs craniens. Néoformations également dans la moelle.

Elle a eu 7 enfants :

Un fils, né en 1897. Apparition de nodules à l'âge de 5-6 ans. Atrophie optique à gauche, surditée presque complète de l'oreille gauche. Nombreuses tumeurs sur les nerfs périphériques.

Un 2^e fils, né en 1899. Tumeur du volume d'un œuf de pigeon dans le dos et une autre tumeur sur le trajet du nerf fémoro-cutané postérieur.

Un 3^e fils, né en 1901. Nodules sur le trajet du nerf cubital droit, plusieurs petits nodules sur le bras.

Trois filles, nées respectivement en 1903, 1905 et 1910, sont indemnes.

Une autre fille, née en 1900, est aveugle de l'œil gauche. Il s'agissait d'un colobome congénital.

MEEK (1905).

Femme de 40 ans. Nombreux nodules sous-cutanés douloureux, taches pigmentaires, début d'atrophie du nerf optique.

Deux fausses couches et 8 enfants dont un mort jeune. Le 8^e, une fille, présente des taches pigmentaires, mais pas de tumeurs,

La grand'mère maternelle avait également des taches pigmentaires.

MEIROWSKI (1925).

Mère présentant une neurofibromatose typique. Les trois enfants sont des faibles d'esprit. L'un n'a pas de signes cutanés, le 2^e a des éphélides, le 3^e des éphélides et des tumeurs.

MELCER et TRUSIK (1929).

Trois cas typiques de neurofibromatose chez trois femmes. Le père de l'une des malades était atteint de la même affection.

MENKE (1898) décrit le cas suivant observé par GOLDMANN :

H. 23 ans. Névrome plexiforme douloureux du flanc gauche issu des nerfs lombaires, avec en outre d'autres névromes. En plus, pigmentations et hyperesthésie cutanées. Certain degré d'idiotie le rendant incapable d'apprendre un métier.

La mère de ce malade présente également des névromes multiples dont un au niveau de l'avant-bras droit au même endroit que son fils, sur le trajet du médian.

Sa grand'mère maternelle présente également des nodules sur les trajets nerveux des extrémités. La tête, le cou et le tronc sont indemnes. Elle déclare que son fils, mort d'hémoptysie ou d'hématémèse, avait les bras complètement couverts de nodules qui auraient existé depuis la naissance et n'auraient pas augmenté de volume. Comme le malade et sa mère, la grand'mère présente, sur le médian, le même névrome, mais un peu moins gros.

L'affection a frappé ici trois générations.

MIANGOLARRA et COPLAND (1934).

Femme blanche, 45 ans. Sur la face postérieure de la cuisse gauche, à 6 centimètres au-dessus du creux poplité, tumeur de la grosseur d'un œuf d'oie, sans adhérences : fibroblastome périneural en dégénérescence kystique.

La fille a une tumeur sur l'avant-bras gauche à 4 centimètres au-

dessous du pli du coude, grosseur d'une noisette : Fibroblastome de la gaine du nerf avec dégénérescence myxomateuse.

MOSES (1890).

H. 21 ans. Nombre considérable de tumeurs fibromateuses. Sa mère est également atteinte de fibromes avec des formations éléphantiasiques au début.

MOUTIER (1906).

H. 18 ans, taches pigmentaires, tumeurs cutanées, névrome plexiforme de la main droite.

La mère est également atteinte de neurofibromatose. Le tégument entier est criblé de tumeurs, infiniment plus abondantes que chez son fils.

Elle a eu 9 enfants dont le malade ci-dessus était le 7^e. Les autres sont tous vivants et, selon la mère, ne présenteraient rien d'anormal.

MOYNIHAN (1901).

H. 37 ans, neurofibromatose généralisée : grosse tumeur sur le cou, petites excroissances molles sessiles ou pédiculées sur tout le corps et innombrables taches café au lait. Toutes ces lésions depuis la naissance.

Lésions cutanées identiques chez le père, un frère vivant et un frère mort.

MULLER (cité d'après COCKAYNE). Père et mère atteints de neurofibromatose. Ils ont eu 5 enfants, dont 2 sont également atteints de la même affection. Les 3 autres ne présentaient rien d'anormal.

NONNE (1892).

H. 32 ans. Epaissement anormal des pieds et des jambes depuis la naissance. La circonférence des jambes, au-dessus des malléoles, est de 43 centimètres à droite et de 42 centimètres à gauche ; celle des cuisses est de 54 centimètres. L'augmentation de volume intéresse uniquement le tissu cellulaire sous-cutané. Constitution, squelette, nerfs et organes internes normaux. Deux frères et une sœur du malade, de même que leurs descendants, ne présentent aucune ébauche de cette affection. Cependant, une autre sœur, âgée de 28 ans, présente la même anomalie, quoique moins marquée, au niveau de la jambe et du pied gauches. Cette femme avait une fille, morte d'une affection intercurrente, et qui présentait la même maladie que son oncle à un degré encore plus marqué. L'enfant née après cette fille est venue au monde

anencéphalique et présentait des mains, des pieds et des jambes anormalement épaissis. Les deux enfants suivants présentent également des traces de cette anomalie familiale : depuis la naissance pieds épaissis, bourrelets cutanés des orteils, gonflement œdémateux du tiers inférieur des deux jambes. *

La mère du malade avait la même anomalie. Elle était la plus jeune des 8 enfants. Parmi ceux-ci, seule la sœur aînée était atteinte de cette affection.

Donc trois générations atteintes, forme éléphantiasique.

OCTERLONY (1875).

Négresse de 22 ans, atteinte de tumeurs cutanées congénitales. La mère, âgée de 66 ans, est couverte de 2333 tumeurs. 10 frères et sœurs indemnes.

OULMONT et HALLER (1909).

Mère morte à 64 ans d'une affection hépatique. Sur le cuir chevelu et sur la face, nombreuses tumeurs analogues à celles que porte son fils. Elle a eu 15 enfants dont 4 vivent et parmi ceux-ci un seul, un fils âgé de 49 ans, est atteint.

PARSONS (1906).

H. 39 ans. Fibromes multiples congénitaux de la peau.

La mère et un frère présentaient la même affection.

PASCAL et DEBRAY (1933).

H. mozarbite, 65 ans. Tumeurs depuis la première enfance. Taches pigmentaires.

Le malade s'était marié trois fois. Deux femmes sont mortes de causes inconnues. Les 8 enfants sont indemnes, le fils le plus jeune étant âgé de 14 ans.

Le grand-père, le père et une sœur du malade auraient eu la même maladie ; ils sont tous morts.

Deux sœurs encore vivantes n'ont pu être examinées.

PREISER et DAVENPORT (1918).

H. de 45 ans. Opéré, il y a onze ans, d'une tumeur de l'épaule et du cou. Taches pigmentaires et petites tumeurs cutanées. Céphalées, vertiges, vomissements. Diminution de l'ouïe de l'oreille droite. Vision affaiblie.

Père mort à 78 ans de cause inconnue ; mère vivante et bien portante.

Parmi ses huit enfants, 4 garçons et 4 filles, l'aîné, âgé de 19 ans, présente de nombreuses taches brunes sur le cou, le tronc et la région inguinale. Petite taille, déficit intellectuel. Fibrome supra-orbitaire à gauche. Un autre enfant, décédé, était atteint de maladie de *Hirschsprung*.

RADOVICI, MISSIRLIOU et PETRESCO (1934).

Femme, 68 ans, maladie de Recklinghausen avec éléphantiasis de la jambe gauche. Parents sains et normaux. Elle a 4 frères et 2 sœurs normaux. La jambe gauche a commencé à augmenter de volume après son premier accouchement et elle atteint, à l'heure actuelle, une circonférence de 48 centimètres, celle de la jambe saine mesurant 31 centimètres. Crâne légèrement oxycéphale, légère exophtalmie, petite taille (1 m. 45), grande scoliose à concavité gauche. Nombreuses tumeurs, surtout sur le tronc.

Son fils, 33 ans, présente presque partout des taches pigmentaires et des tumeurs de volume variable. Nanisme (1 m. 38), léger prognathisme, état mental déficient. Trois frères normaux. Le malade, marié, n'a pas d'enfants.

РАПОК (cité par LANGE 1906).

Jeune fille de 17 ans atteinte de névrome plexiforme.

Son père présentait des névromes plexiformes multiples depuis l'enfance.

RÖDERER (1922).

Mère atteinte de Recklinghausen. Chez sa fille, taches pigmentaires sans tumeurs.

ROGER, ALLIEZ et SARRADON (1934).

H. 53 ans, sourd, presque aveugle, incapable de marcher. A 20 ans, surdité progressive devenant complète en quelques années. Depuis l'âge de 47 ans, céphalées intenses à localisation surtout occipitale, vertiges, parésie des membres inférieurs prédominant à droite ; marche presque impossible, diminution de la vision, gêne de la déglutition, apathie, somnolence, incontinence nocturne d'urine.

A l'examen : symptômes d'hypertension intra-cranienne de la fosse cérébrale postérieure : surdité bilatérale d'origine centrale, paralysie faciale gauche du type périphérique, atteinte du trijumeau gauche. Ce tableau est complété par un syndrome pyramidal droit. On fait le diagnostic de tumeur bilatérale de l'acoustique, à marche très lente.

Ces tumeurs semblent appartenir à la neurofibromatose centrale, en raison d'une tumeur cutanée noirâtre, de la dimension d'une fraise, au niveau de la nuque et de petits molluscums dans la région intrascapulaire. Intervention. Mort par syncope. Autopsie : tumeur bilatérale de l'acoustique ; la droite, volumineuse, ayant le volume d'une grosse châtaigne.

Un frère aîné de ce malade, alors âgé de 27 ans, présente, en septembre 1901, une névrite optique de stase de l'œil gauche. En novembre 1901, début de névrite optique à droite. En décembre 1901, atrophie optique post-névritique, début de surdité. En janvier 1902, atrophie optique complète des deux côtés. En juillet 1902, diagnostic de tumeur cérébrale. Mort en septembre 1903, à l'âge de 29 ans. Autopsie : Tumeur de l'angle ponto-cérébelleux gauche. Histologiquement, fibro-myxo-sarcome, mais il s'agit plus vraisemblablement de gliome schwannien.

Dans la même génération, la sœur cadette du malade, devenue sourde et aveugle, a été opérée vers la trentaine avec le diagnostic de tumeur cérébrale. Mort.

Le père du malade paraît avoir présenté une tumeur analogue (surdité, troubles visuels s'aggravant jusqu'à la cécité, troubles de la marche). Mort à 45 ans après être resté paralysé pendant 5 ans.

La grand'mère, du côté paternel, avait également présenté des troubles cérébraux semblables.

En résumé, dans cette famille, deux frères et une sœur, le père et la grand'mère, soit 5 membres en trois générations, ont été atteints de tumeurs cérébrales ayant entraîné la mort des uns vers la trentaine et des autres vers la cinquantaine. Dans tous les cas, surdité et cécité. Dans deux des cas, l'autopsie a montré une tumeur de l'acoustique, bilatérale dans un cas, unilatérale dans l'autre.

Ces mêmes auteurs suivent, depuis 15 ans, un malade atteint de neurofibromatose cutanée et centrale. Le père de ce malade aurait succombé à 37 ans à des manifestations semblables.

ROLLESTON (1916).

Deux sœurs, 19 et 11 ans. L'aînée a, sur la partie supérieure du bras droit, une tumeur sphérique, mobile et indolore, et, en outre, de nombreuses taches pigmentaires. La plus jeune n'a que des taches pigmentaires, mais elles ne cessent d'augmenter en nombre et en volume. Le père présente une éruption généralisée de tumeurs molluscoïdes et de taches café au lait. La mère est indemne.

ROLLESTON et Mc. NAUGHTON (1912).

Les grands-parents paternels ne présentent qu'une modification jaunâtre de la peau. Le père était atteint d'une dermofibromatose pigmentaire. La fille aînée présente un névrome plexiforme de la lèvre, des tumeurs molluscoides et des foyers pigmentaires. Une autre fille et un frère présentent seulement des pigmentations. Le 4^e enfant (♂) est indemne.

ROUBINOVITCH et REGNAULT DE LA SOUDIÈRE (1914).

La mère présente l'aspect classique de la maladie de Recklinghausen : tumeurs sous-cutanées, pigmentation diffuse de la peau, taches brunes, quelques naevi, un névrome plexiforme de la grande lèvre droite.

Chez le fils, âgé de 15 ans, la maladie est encore fruste, deux tumeurs cutanées, pigmentation, abolition des réflexes aux membres supérieurs, pas de troubles mentaux. Il présente, en plus, une bosse frontale gauche, une légère augmentation de volume du pied gauche et une pseudo-chéiromégalie qui était un névrome plexiforme.

RUGE (1929).

H. 19 ans ; père et grand-père également atteints de neurofibromatose.

SAHUT (1904).

Femme avec taches pigmentaires, tumeurs cutanées, déformations osseuses. Elle est la troisième de 6 enfants. Son frère aîné est bien portant et père de 4 enfants également bien portants. Quatre autres frères et sœurs morts en bas-âge. Père et mère indemnes. La malade a elle-même eu 4 enfants : un fils et trois filles.

Le fils (23 ans) présente de nombreuses taches lenticulaires. La première fille (21 ans) est restée aveugle à la suite d'une rougeole contractée à l'âge de 3-4 ans.

La 2^e fille (20 ans) présente des taches café au lait et la 3^e (18 ans) des taches pigmentaires. Pas de tumeur chez les trois.

SCHALTENBRAND (1933).

Neurofibromatose avec tumeurs cérébrales et médullaires chez la mère et la fille mortes respectivement à 35 et 18 ans.

Chez la mère, les premiers signes avaient apparu à l'âge de 17 ans, chez la fille, à 14. Chez les deux, on trouva des taches pigmentaires, des tumeurs cutanées et des tumeurs sur le trajet de divers nerfs péri-

phériques. La mère avait présenté des troubles auditifs et cérébelleux et, à l'autopsie, on trouva des neurinomes acoustiques bilatéraux et d'innombrables petits méningiomes du cerveau et de la moelle.

La fille présentait des symptômes de tumeur cérébrale. A l'autopsie, on trouva un volumineux méningiome de la faux du cerveau, ainsi que des neurinomes du vague, dans sa portion intra-cranienne, et des racines spinales sur presque toute la longueur de la colonne vertébrale. Dans la partie cervicale supérieure de la moelle siégeait un gliome de type spongioblastique.

SCHIFF (1925).

Femme, 44 ans, Recklinghausen avec tumeurs pigmentaires. Réflexes et sensibilité normaux. A l'œil gauche, atrophie de la papille. Malade maigre, muscles bien développés. Le corps donne une impression virile. La topographie des poils est de type masculin, de même la voix et le squelette. Règles peu abondantes et irrégulières, tendances homosexuelles.

Deux sœurs également atteintes de neurofibromatose, de même qu'une tante paternelle, une cousine et, à degré moindre, un frère et un neveu. En tout, 7 personnes atteintes réparties sur trois générations qui renferment actuellement 13 personnes vivantes. Le père était également atteint de Recklinghausen. Selon la mère de la malade, les taches pigmentaires sont héréditaires dans plusieurs générations déjà de la branche paternelle, surtout parmi les membres femmes.

SCHOENHOF (1926).

Chez la mère prédominant des tumeurs de volume variable, pédiculées ou sous-cutanées.

Son fils, idiot, a surtout des pigmentations naeviformes et quelques tumeurs sous-cutanées seulement.

SCHÖNSTEIN (1928).

Deux sœurs atteintes de maladie de Recklinghausen typique. On note également des tumeurs dans la cavité buccale et sur les grandes lèvres. Père également atteint.

SORGER (1891).

H., neurofibromes multiples (300) depuis la première jeunesse. Il y a deux ans, une tumeur du bras gauche a grossi au point de rendre le travail impossible. Nombreuses pigmentations. Son père, en dehors d'une « affection nerveuse » présentait des nodules semblables. La

mère du malade, un frère (mort à l'âge de trois mois) et une sœur sont indemnes.

SPIETHOFF (1926).

Père et fille atteints de forme grave de neurofibromatose. Deux enfants de la fille présentent de nombreux naevi pigmentaires, mais pas de tumeurs. La mère et les enfants ont une taille au-dessous de la normale. Une sœur a subi l'opération césarienne pour l'accouchement d'un monstre (2 têtes, 4 jambes, 4 bras, un tronc). Cette sœur, comme les autres membres de cette génération, est indemne de phénomènes cutanés. En somme trois générations atteintes.

SPILLMANN et ETIENNE (1898).

H. 37 ans, neurofibromes disséminés sur toute la face du corps. En plus, taches pigmentaires et quelques fibromes molluscoïdes. Les symptômes plaident en faveur d'une participation de la moelle à la dégénérescence neuromateuse. Le malade est marié et père de deux enfants en bonne santé.

La mère du malade présente des tumeurs analogues dont elle ne connaît pas l'époque d'apparition. Le grand-père maternel aurait été atteint de tumeurs identiques siégeant sur les avant-bras et n'ayant jamais donné naissance à aucun trouble. Ici encore atteinte de trois générations.

SPITTEL et FERNANDO (1929).

Homme Tamil, âgé de 20 ans, mais en paraissant 15. Corps couvert de petites tumeurs sous-cutanées, entre lesquelles on trouve des taches pigmentaires ; muqueuse buccale également pigmentée. Jambe gauche énorme et d'aspect éléphantiasique. Douleurs dans le membre mlade, facultés intellectuelles normales. Amputation. La jambe pèse 35 livres et le reste du corps 65 livres. Histologiquement, névrome.

La mère du malade, âgée de 40 ans, d'aspect achondroplasique, offre, sur tout le corps, des taches pigmentaires et près de deux mille tumeurs, pour la plupart cutanées, mais parfois sous-cutanées. Elle présente, en outre, un œdème diffus de la partie supérieure de la jambe droite. Elle indique que ses parents étaient normaux, mais que sa grand'mère offrait les mêmes lésions qu'elle.

STALMANN (1930).

1^o H., 34 ans, neurofibromatose typique. Neurasthénie, instabilité psychique. Son fils, 10 ans, présente des taches pigmentaires depuis la

naissance. Les fibromes cutanées ont apparu un peu plus tard. Cyphoscoliose, déformation thoracique, allongement du fémur droit, pseudarthrose à la tête du tibia droit à la suite d'une ostéotomie pour déformation. Léger déficit intellectuel.

Un autre enfant serait également atteint de neurofibromatose.

2° H., 41 ans. Neurofibromatose dès la naissance. Nanisme, cyphoscoliose, paralysie de la jambe gauche et de la vessie probablement due à une tumeur médullaire.

Un fils serait également atteint. Un frère avait des taches pigmentaires congénitales auxquelles vinrent s'ajouter plus tard des tumeurs cutanées. Constitution robuste.

Un autre frère, également atteint, présente une cyphoscoliose et du nanisme.

3° H., 43 ans. Neurofibromatose typique, petite taille.

Son fils (5 ans) présente des taches pigmentaires, une cyphose dorsolombaire, une idiotie complète et une petite taille.

4° H., 63 ans, famille avec ascendance neurofibromateuse. Taches depuis la naissance, tumeurs depuis l'âge de 7-8 ans. Très petite taille (1 mètre 57), acromégalie (mains et pieds seulement), déficit intellectuel, gros cal avec exostose à la suite d'une fracture de l'avant-bras droit.

Son fils, 26 ans, présente des taches brunes depuis la naissance. Taille normale.

Un 2^e fils, 16 ans, né avec taches pigmentaires. Première tumeur à l'âge de 12 ans. Taille normale (1 m. 35), chéloïde cicatriciel sur l'avant-bras, scoliose thoracolombaire avec lordose lombaire.

Un 3^e fils, 7 ans, taches pigmentaires congénitales. A l'âge de 3-4 ans, déviation de la colonne vertébrale. Très grosse tête, épicanthus, rétrécissement des fentes palpébrales, implantation dentaire irrégulière, troubles psychiques et déficit intellectuel.

Un 4^e fils, taches pigmentaires aussitôt après la naissance. Petite taille avec gros crâne, pas de tumeurs, épicanthus, rétrécissement de la fente palpébrale, troubles psychiques et déficit intellectuel.

5° Femme, 30 ans. Taches pigmentaires depuis les premières semaines de la vie. Aménorrhée complète. Nanisme (1 m. 25), tumeurs cutanées, prognathisme, cyphoscoliose, troubles intellectuels et psychiques.

Son père était également atteint de neurofibromatose.

STEIN (1927).

Neurofibromatose typique chez un homme de 54 ans et sa fille, âgée de 9 ans. Chez le père prédominent les neurofibromes et, chez la fille, les pigmentations.

STEINMETZ (1925).

Femme de 34 ans atteinte de Recklinghausen typique. En plus, une tumeur dure, du volume d'un poing, sur la cuisse gauche.

La mère et un frère sont atteints. La malade a 4 enfants dont trois frappés.

STRUWE et STEUER (1930) (fig. 67).

Mère morte en 1911 de maladie de Recklinghausen. Elle était l'enfant aîné de sa famille.

Autopsie : Neurofibromatose multiple avec nombreux nodules sur

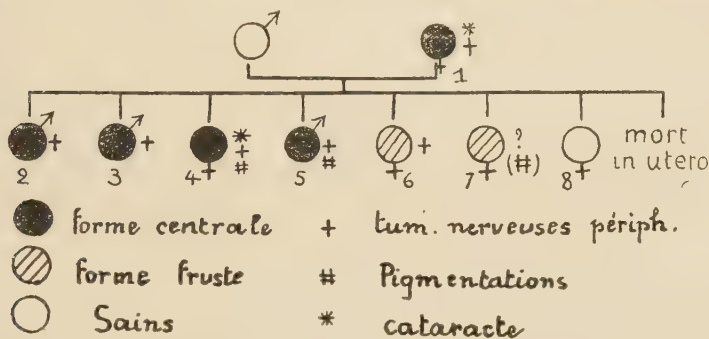


Fig. 65. — Arbre généalogique de l'observation de STRUWE et STEUER.

les racines rachidiennes, les nerfs rachidiens et craniens. Tumeur bilatérale de l'angle ponto-cérébelleux. Pas de tumeurs dans le cerveau, semble-t-il.

Du mariage (mari sans tare héréditaire), sept enfants vivants, le huitième mort in-utero.

Premier enfant, Gustave, mort en 1916. Sur une photographie faite quelques mois avant sa mort, on reconnaît une exophtalmie nette et de nombreux nodules sur la face. Aurait été sourd et aveugle. Mort par cachexie neurofibromateuse.

Deuxième enfant, Otto, mort en 1926, à 28 ans. Autopsie. Nodules gliomateux dans le cerveau (régions frontale et temporale) et le cer-velet. Deux tumeurs méningées, à type de psammome. Divers neurinomes des nerfs craniens et rachidiens. Neurinome intramédullaire

dans la moelle lombaire. Cavités dans la moelle cervicale et dorsale avec prolifération de la névroglie et de l'endothélium.

Troisième enfant, Louise, neurofibromatose.

Quatrième enfant, Henri, mort de neurofibromatose en 1929, à 28 ans Autopsie. Histologiquement : Foyers de gliome dans le cerveau, le cervelet, la moelle. Deux endothéliomes des méninges. Neurinomes des nerfs craniens et rachidiens. Neurinomes métastatiques dans la moelle. Adénome papillaire du rein.

Cinquième enfant, Marthe, a un nodulè cutané.

Sixième enfant, Mathilde, 23 ans, n'a qu'une tache pigmentaire.

Septième enfant, Ida, 20 ans, indemne. Un autre enfant mort in utero n'a malheureusement pas été examiné au point de vue histologique.

En résumé, forme familiale de neurofibromatose avec lésions du système nerveux central. Transmission par la mère. Des sept enfants nés vivants, quatre ont été atteints de la forme centrale, le *cinquième* et le *sixième* offrent une forme abortive ou fruste.

En ce qui concerne l'hérédité des divers symptômes, le cataracte de la mère a été transmise uniquement à la fille aînée, les tumeurs nerveuses à cinq enfants. Les pigmentations typiques existaient chez deux enfants.

SUNDERMANN et WILLIAMS (1934) (fig. 68).

1^{re} génération (1). Père, 67 ans, lésions multiples superficielles d'apparence pédiculée avec un naevus étendu sur la jambe droite, la plupart de ces lésions apparues dès la naissance ; un autre polype récidivant des fosses nasales a donné lieu à huit opérations successives. Sa femme est indemne.

2^e génération (2). Fils aîné, mort à 23 ans atteint de tumeurs cutanées et sous-cutanées multiples de sièges divers : épaule, dos, région pectorale ; la première apparut à l'âge de 17 ans. Scoliose dorsale, retard du développement génital.

(3) Second fils mort à 42 ans. Apparition entre 15 et 17 ans de nombreux naevi pigmentaires sur la partie inférieure de la poitrine, l'abdomen, l'épaule, le dos. Volumineuse masse sous-cutanée médiane au milieu du dos qui fut extirpée 8 ans après. Petits nodules beaucoup plus nombreux et tumeurs sous-cutanées volumineuses (5 cm × 3) près du genou droit.

(4) Fille, 20 ans, présentant sur le côté gauche du cou une tumeur apparue en 1930, ensuite autre tumeur sur la jambe droite et sur la

main droite, volumineux naevus sur le sacrum, zone pigmentée au-dessus des fesses.

(5) Jeune fille, 18 ans, corps criblé de petites tumeurs multiples (cou, aisselle, cuir chevelu, bras et dos) apparues à partir de 8 ans. Les autres enfants (1 garçon et 5 filles) sont indemnes.

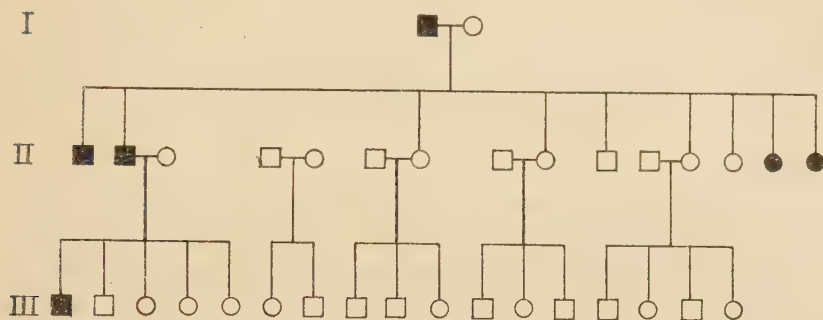


Fig. 66. — Cas de SUNDERMANN et WILLIAMS. Arbre généalogique. Les individus atteints sont représentés en noir, les carrés correspondent aux mâles, les ronds aux femmes.

3^e génération (6). Garçon, 17 ans, fils du second malade indiqué plus haut, plusieurs naevi pigmentaires superficiels. Son frère et ses trois sœurs sont indemnes.

En résumé, chez le père, lésions habituelles de type cutané et, chez les enfants, type sous-cutané. Pas de troubles psychiques ni endocrines dans aucun cas.

TAILHEFER (1897).

Fibromes multiples chez une femme de 48 ans, arriérée psychique, dont le père et une sœur présentaient sur les téguments un très grand nombre de petites tumeurs congénitales identiques aux siennes. Toutes ces néoplasies étaient congénitales.

TEICHERT (1886).

Homme, 62 ans. cypho-scoliotique, nombreux nodules particulièrement sur la poitrine, le dos et les extrémités supérieures. Taches pigmentaires foncées de la dimension d'une lentille. Les tumeurs dataient de la première enfance. quelques-unes auraient été congénitales. Le malade ignore si ses parents avaient présenté les mêmes nodules, mais son fils, mort d'une affection cardiaque, avait également eu de nombreux nodules congénitaux qui ont rapidement augmenté en nombre et en volume au moment de la puberté. Une petite fillette de ce malade

présente, sur la face postérieure des deux bras, une tumeur molle, symétrique, du volume d'un petit pois.

THOMSON (1900).

Tumeurs identiques de la région fessière chez père et fils. 7 autres enfants indemnes.

TISCHOFF et TIMOFEJEFF (1894).

Homme, 42 ans, corps parsemé de fibromes datant de la naissance. La mère était atteinte de la même affection.

TRIMBLE (1911).

Femme, 47 ans, couverte de petites tumeurs fibreuses et de nombreuses zones pigmentées.

Elle a eu 5 enfants dont le premier est mort-né ; les 2^e 3^e et 4^e sont morts jeunes et le 5^e, fille de 19 ans, présente une petite tumeur du bras, apparue à 16 ans.

ULLMO (1932).

Mère et deux fils atteints de maladie de Recklinghausen. Le fils aîné serait indemne, le troisième enfant, une fille, est morte d'une malformation pylorique, le quatrième fils est mort d'œdème pulmonaire. Les 2 enfants atteints, âgés de 8 ans et de 15 mois, présentent la forme fruste. L'aîné est atteint, en plus, de taches brunes, de taches bleues, d'un névrome plexiforme de la main droite, d'idiotie, d'énurésie et de déformations dentaires.

VALENTIN et MESTERN (1934).

Famille avec dysostose cléïodo-cranienne héréditaire, à type dominant, pendant trois générations.

Un homme atteint, de la deuxième génération, épouse une femme avec neurofibromatose. Parmi les 4 enfants de ce couple, deux ont à la fois une dysostose et une maladie de Recklinghausen, un autre a uniquement une dysostose et l'autre est bien portant.

Le cas montre deux affections dominantes se transmettant indépendamment selon les lois de Mendel.

VERSÉ (1922).

Cas décrit par HÆKSTRA. Se reporter à cet auteur.

VIGNOLO-LUTATI (1916).

Neurofibromatose chez un homme et sa tante et, chez sa sœur, un naevus.

VIRCHOW (1847).

Jeune homme atteint de nombreuses tumeurs de volume variable sur tout le corps. Son grand-père, son père et ses frères et sœurs étaient atteints de petites tumeurs.

Atteinte de trois générations.

WEISS (1928).

Fillette de couleur, 7 ans, zones pigmentaires et tumeurs fibreuses.

Le grand-père et une sœur étaient atteints de la même affection.

WERTHER (1926).

Maladie de Recklinghausen dans trois générations. L'auteur donne malheureusement peu de détails. Grand-père décédé. Père et fils ont des troubles oculaires congénitaux ; chez les deux, strabisme de l'œil droit et anisométrie. Père : rétrécissement de la fente palpébrale à droite. Fils : épicanthus interne. Pas de fibres nerveuses à myéline.

WOLFSOHN et MARCUSE (1912).

Homme, 24 ans. Tumeurs et taches brunes depuis la première enfance. Déficience mentale, crises épileptiques. Il y a un an, les pieds, les mains et le nez ont commencé à augmenter de volume : acromégalie. Dans la paume de la main droite, on constate un « sac vide » du volume d'une pomme qui s'est constitué par résorption de masses tumorales. Cyphose cervico-dorsale. A la radio, agrandissement de la selle turcique.

Le malade dit que son père, mort à 76 ans d'une affection pulmonaire chronique, présentait des tumeurs et taches semblables sur la peau.

Les trois autres enfants seraient indemnes.

WUTZER (1835).

Homme atteint de névrome hérité de son père.

YAKOVLEV et GUTHRIE (1931).

Femme, 25 ans. Crises épileptiques particulièrement fréquentes entre 16 et 21 ans ayant entraîné une aggravation de l'état physique et mental. Sur la région fronto-orbitaire droite, gros angiome à limites irrégulières. Autres petits angiomes sur la joue, le nez et les lèvres. Naevus pigmentaire sur le dos de l'épaule droite, d'autres sur le thorax et l'abdomen. Plusieurs fibromes et taches café au lait. A l'examen du fond de l'œil droit, dilatation des vaisseaux rétinien. Œil droit plus volumineux que le gauche.

Sur 9 de ses frères et sœurs, deux seulement, une sœur de 22 ans et

un frère de 33 ans, étaient en bonne santé. Plusieurs ont des fibromes et naevi pigmentaires congénitaux dont le volume a progressivement augmenté. Un des frères a, sur le dos, un naevus très pigmenté et pilifère de la largeur d'une paume de main. Un autre frère a montré, à la naissance, de petites taches rouges, de la dimension d'un ongle, sur le nez, les paupières et les lèvres. La plus âgée des sœurs présentait des céphalées et des troubles mentaux et avait eu des convulsions. Un frère, âgé de 35 ans, avait des convulsions et des céphalées et la fille de ce dernier des convulsions à un an. Le troisième frère est mort de convulsions à 8 mois. Une sœur, âgée de 23 ans, avait eu des convulsions dans l'enfance.

La mère, âgée de 61 ans, avait des papillomes et naevi sur tout le corps ainsi que des troubles mentaux et convulsions.

Le père est mort fou, après avoir présenté des céphalées pendant plusieurs années. La grand'mère paternelle est morte aveugle à 72 ans avec des symptômes rappelant le tabès.

En résumé, hérédité paternelle incontestable de troubles mentaux ayant frappé de façon variable et parfois précoce, trois générations : grand'mère, père, enfants. Du côté maternel, neurofibromatose plus ou moins fruste, angiomatose, convulsions et épilepsie.

GROUPE II

Atteinte d'une seule génération (frères et sœurs)

DANLOS (1901).

Fibromes multiples. Les parents et les enfants de la malade sont indemnes, mais sa sœur est atteinte. Les tumeurs avaient apparu aussitôt après la naissance. La malade présente, en plus des anomalies pigmentaires, une asymétrie du crâne et est neurasthénique.

MURRAY (1873).

Fillette, 7 ans. Tumeurs cutanées multiples dont quelques-unes ont subi une poussée à la suite d'une extirpation.

Deux autres enfants de la même génération, âgés respectivement de 4 ans et 2 ans, ont des lésions au début. Fils aîné indemne. Parents bien portants, (cousins germains).

SPITZMULLER (1904).

Fillette de 9 ans avec neurofibromes ; son frère est atteint de la même affection. Les 3 autres enfants sont normaux. Les parents normaux.

GROUPE III

Cas dans lesquels l'incertitude persiste sur divers points : l'état des parents, le nombre des descendants indemnes ou frappés, le saut éventuel d'une génération etc...

ADRIAN.

H. 38 ans. Neurofibromes multiples depuis l'enfance. Mère morte de pneumonie, père mort d'apoplexie. Deux frères et trois sœurs sont normaux. Le malade est marié depuis deux ans et a deux enfants sains.

Une sœur présente les mêmes tumeurs cutanées depuis l'enfance. Elle est mariée et mère de trois enfants âgés respectivement de 7, 5 et 4 ans. Les deux derniers sont indemnes. L'aîné, un garçon, serait devenu subitement aveugle dans la première enfance et se trouve dans un asile d'aveugles.

ARTOM et FORNARA (1927).

Deux sœurs atteintes de maladie de Recklinghausen incomplète.

BRUNS (1870) (fig. 16).

Homme âgé de 33 ans (fig., en 2). Tumeur plate congénitale de la région temporale et de la paupière supérieure gauches augmentant progressivement de volume. Douleurs à la palpation. En plus, sur le côté gauche du cou, tumeur de la grosseur de deux poings. Nombreuses autres petites tumeurs cutanées. Extirpation de la tumeur cervicale suivie de mort. Il s'agissait d'un volumineux névrome plexiforme du vague gauche. Celui-ci, ainsi que le vague droit, présentait en outre de nombreux autres petits névromes. Névrome plexiforme de la région temporale. Autres nodules sur le plexus brachial, sur le sciatique et ses branches.

Le frère, âgé de 43 ans (fig. en 1), présente également une tumeur congénitale de la région et de la paupière supérieure gauches qui res-

semble tout à fait à celle de son frère. La mère aurait eu de nombreuses excroissances verruqueuses sur la peau.

Les autres frères et sœurs étaient indemnes.

DERI (1903) a observé une neurofibromatose chez deux membres de la même famille. Chez l'un prédominait la neurofibromatose, chez l'autre l'éléphantiasis. Chez les deux, les premières lésions dataient de la naissance. Chez l'un, démence et arriération mentale ; chez l'autre, tendance aux fugues.

FLEMING et MARVIN (1917).

Femme de 32 ans. A 17 ans, extirpation d'une tumeur sur le côté droit du cou. Actuellement, tumeur de la fesse. Traumatisme, il y a un an, sur le dos de l'avant-bras : développement d'une tumeur du nerf cubital. Ablation des deux tumeurs, cubitale et fessière. Cette dernière était volumineuse, 10×9 centimètres. L'examen histologique laissait prévoir une récidue.

Un de ses frères a une tumeur de la fesse qui fut opérée. Poids 125 gr. Histologiquement, myxome.

Un autre frère est porteur de tumeurs multiples : trois sur le médian gauche, d'autres sur la cuisse droite (sciatique). Extirpation totale de ces tumeurs ; 4 ans après il n'y avait pas de récidue, mais une nouvelle tumeur du côté interne du bras.

En résumé, cas d'intérêt spécial en raison de l'identité de siège et de nature des névromes de la région fessière (sciatique) chez la sœur et un des frères. Les auteurs soulignent que jusqu'ici les névromes plexiformes seuls paraissent héréditaires.

GRENET, DUCROQUET, ISAAC-GEORGES et MACÉ (1934).

Un enfant de 15 ans est amené à la consultation pour une scoliose dont aucun caractère ne fait pressentir la nature congénitale. Sur la face postérieure de son bras gauche, on aperçoit une petite tache café au lait.

Sa sœur aînée, 19 ans, examinée à cette occasion, présente une double luxation congénitale de la hanche et de nombreuses taches pigmentaires.

INIGUEZ (1880).

Femme de 74 ans. Grand nombre de tumeurs du volume d'un grain de mil à une noix et d'aspect bronzé. L'éruption est spécialement confluent en certains points du corps, la face, le ventre, le dos, le pied.

Un de ses frères présente les mêmes lésions, mais moins étendues.

Les lésions ont apparu après la naissance dans les deux cas, mais, chez la sœur, se sont considérablement développées par des poussées successives périodiques et, en particulier, à la ménopause.

KULIGOWSKI et STEPIEN (1933).

H. 29 ans, constitution asthénico-infantile et albinotique. Apparition progressive d'une neurofibromatose en quelques mois. Vertiges, céphalées, vomissements, paresthésies dans les extrémités gauches. Polydipsie transitoire, rétention d'urine et des matières, Kernig, raideur de la nuque. Dans le liquide céphalo-rachidien, syndrome net de blocage avec xanthochromie sans pléocytose. Atteinte du VII, du nerf vestibulaire avec ouïe conservée, de la racine motrice du V et paralysie du X du côté droit. Abolition des réflexes rotulien et achilléen à droite. Brown-Séquard cervical : Babinski à droite, sensibilité thermo-analgésique troublée à gauche. Wassermann négatif. Sur la peau, pas de taches, seulement un nodule dans le tissu sous-cutané de la tête : neurofibrome plexiforme. Mort par asphyxie due à la paralysie des muscles respiratoires. Autopsie : tumeur du VIII, nombreux nodules de tailles diverses sur les racines médullaires, surtout dans la queue de cheval, un nodule sur le nerf cubital. Histologiquement, fibro-neurinomes.

Sa sœur, âgée de 18 ans, est également atteinte de neurofibromatose ayant débuté il y a quelques mois par des douleurs en ceinture à la hauteur de l'ombilic. Constitution gracile, peau blanche et normale. Abolition des réflexes abdominaux, sauf les supérieurs. Paralysie spasmodique du membre inférieur droit, parésie du gauche avec exagération des réflexes rotulien et achilléen. Babinski et Rossolino bilatéraux. Forte diminution de la sensibilité superficielle au-dessous d'un niveau situé à mi-distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne, excepté le périnée et les pieds. Ponction lombaire avec Queckenstedt pathologique, xanthochromie, albumineuse à 3, 6 %, légère pléocytose. Wassermann négatif. Le lipiodol s'arrête à D 10. Extirpation d'une tumeur du volume d'une prune unie lâchement à une deuxième située au-dessous. Histologiquement, fibro-neurinomes. Ensuite, la motilité volontaire a été récupérée par le membre inférieur gauche dans tous ses segments, mais le membre droit reste parétique deux mois encore après l'opération.

Pas de renseignements sur les autres membres de la famille.

MARTIN (1931).

II. 33 ans. Petits nodules sur tout le corps depuis la naissance. Nombreuses taches pigmentaires apparues à la suite d'une scarlatine. A 14 ans, on note une cyphoscoliose. Depuis 5 ans, troubles d'incoordination, démarche incertaine, diminution du sens stéréognostique dans les deux mains, réflexes tendineux exagérés, fibres nerveuses opaques dans le disque optique. Quelques tumeurs sous-cutanées assez volumineuses au niveau du bras et du deltoïde. Pas de nodules sur les nerfs du tronc et des membres. Légère acromégalie.

Le frère du malade présentait de la neurofibromatose cutanée.

MATHIEU (1897).

Neurofibromatose congénitale chez un tuberculeux et son frère.

MINSKI (1932).

Deux frères atteints de tumeurs bilatérales de l'acoustique, dont l'une a été vérifiée par l'autopsie. Un troisième frère succombe à une tumeur médullaire. Ces cas s'accompagnaient de neurofibromatose cutanée.

PAYENNEVILLE (1925).

Jeune soldat. Recklinghausen typique. Adénomes sébacés sur le nez, le front, le menton, la joue : adénomes symétriques de la face type *Hallopeau*, *Leredde*, *Darier*. Intelligence inférieure à la moyenne. Il aurait eu des crises nerveuses à 14 ans.

Il a eu 6 frères et sœurs morts en bas-âge ; une sœur jumelle, morte à l'âge de 12 ans, présentait, paraît-il, exactement les mêmes lésions que son frère à la face et sur le corps.

PENFIELD et YOUNG (1930).

Jeune fille, 21 ans. Céphalées depuis l'âge de 14 ans. Petites tumeurs sur les bras et le sternum. Pas de pigmentation. Petites tumeurs sur l'estomac, nodules sur les ganglions sympathiques dont un volumineux au voisinage de la surrénale droite. Dans le cerveau, petits nodules gliomateux ; dans le cervelet, gliose simple ; petites tumeurs méningées sur la faux du cerveau ; dans la moelle, épendymome avec gliose périphérique ; en outre, série de petites tumeurs kystiques dans le tissu médullaire. Nodules sur le trijumeau, les racines médullaires du cou et la queue de cheval. Tumeurs bilatérales de l'acoustique.

Deux frères de la malade ont les taches pigmentaires de la neurofibromatose. Elle a, en outre, une sœur de 26 ans qui est arriérée.

Le père est mort à 58 ans de lésions gastriques, peut-être tumeurs.

PIERRET et SERGEANT (1911).

Femme, 44 ans, petite taille, microcéphalie très marquée, aliénation mentale. Sur presque toute la surface cutanée, mais surtout sur la paroi abdominale, le cou et la ceinture, nombreux naevi pigmentaires accompagnés de quelques rares naevi vasculaires. Quelques-uns nettement pédiculés présentent l'aspect du molluscum pendulum. Les tumeurs sous-cutanées de la neurofibromatose manquent. Il s'agit d'une de ces formes frustes décrites par THIBIERGE.

Deux de ses frères ont été internés comme elle pour idiotie. L'un est mort il y a deux ans ; il avait un cerveau minuscule et présentait une forme typique de neurofibromatose avec tumeurs sur les trajets nerveux et tumeur royale. Le frère vivant ne présente que quelques vastes plaques pigmentaires et molluscums.

Les parents sont indemnes. La femme a eu 11 enfants normaux de 2 maris.

VON RECKLINGHAUSEN (1882).

Femme, 49 ans, présentant une centaine de tumeurs molles disséminées sur tout le corps. Ces tumeurs dataient de la première enfance et avaient une croissance lente. Un frère présente également quelques tumeurs sur le dos et la nuque.

SCHIFFNER (Cité par LANGE, 1906).

Deux frères présentant de nombreuses tumeurs des nerfs craniens et du sympathique. Idiotie chez les deux. L'aîné avait une démarche ébrieuse et souffrait de convulsions. Le plus jeune avait présenté des symptômes de paralysie.

SPILLMANN, CRÉHANGE et POLU (1929).

Neurofibromatose chez deux sœurs.

L'aînée, 24 ans, présente, à l'épaule gauche, des taches violacées apparues à l'âge de 9 ans. Actuellement, cette région est le siège d'une vaste tumeur dermatolytique descendant sur le bras jusqu'au voisinage du coude. Nombreux nodules de l'aspect de naevi molluscums.

La sœur cadette, 19 ans, est atteinte depuis un an. Très nombreux naevi molluscums sur tout le corps. Quelques taches pigmentaires. Tumeur sur le trajet du nerf saphène interne au tiers inférieur de la cuisse droite, du volume d'une noix et douloureuse spontanément mais surtout à la pression. Une autre tumeur, du volume d'un haricot, sur le nerf cubital près du poignet.



Fig. 67. — Gliome périphérique en dégénérescence maligne (schwannome) chez un jeune garçon de 13 ans. Tumeur mammaire apparue cliniquement 40 jours après la naissance et qui, après disparition temporaire présenta des signes cliniques nets ; extirpation à l'âge de 10 ans. Deux récides successives à 11 et 12 ans (cette dernière est représentée dans la microphoto). Nouvelle intervention palliative. A l'examen histologique, neurosarcome d'une grande malignité. Un mois après, apparition de métastases pulmonaires et mort en octobre.



Fig. 68. — Jeune fille de 15 ans, sœur du malade de la figure précédente. Dès la naissance tuméfaction de la glande mammaire droite. A 10 ans, phénomènes d'accroissement douloureux, le sein droit à deux fois le volume du gauche. Tumeur solide, sans adhérences cutanées, taches pigmentaires à distribution unilatérale. Leur aspect et l'existence de lésions antérieurement étudiées chez le frère font porter le diagnostic de neurofibromatose. Biopsie et intervention opératoire refusées. Curiothérapie (février 1926). Régression complète des lésions après 27 mois. En 1931 guérison maintenue.

A noter que ces deux sœurs présentaient, l'une et l'autre, au niveau des membres inférieurs, un érythème induré de Bazin très prononcé.

STEWART et COPELAND (1931).

Neurofibrosarcome du sein droit chez un garçon de 13 ans et chez sa sœur âgée de 15 ans.

Chez le garçon (fig. 15) première excision à l'âge de 12 ans suivie de récédive un an après. Seconde excision et seconde récédive dix mois après. Traitement radiothérapique sans résultat suivi d'une mastectomie (27 mars 1926). Un mois plus tard, apparition de métastases pulmonaires et mort le 16 octobre 1926.

La sœur entre à l'hôpital le 14 février 1926, également pour une tumeur du sein droit (fig. 66). Les seins sont asymétriques depuis l'enfance. Au moment de l'admission, le sein droit est deux fois plus gros que le sein gauche ; la malade présente d'un côté la pigmentation caractéristique de la maladie de Recklinghausen. Pas d'intervention ni de biopsie ; le diagnostic repose sur la pigmentation et la lésion analogue présentée par le frère. Radiothérapie et radiumthérapie interstitielle.

En juillet 1926, aucun changement. Dix mois plus tard la masse tumorale commence à diminuer ; en décembre 1927, elle a presque disparu. En mai 1928, la guérison se maintient, en 1931 l'état est toujours satisfaisant.

VOLKMANN.

Garçon de 10 ans atteint de névrome plexiforme. Une sœur présente une tumeur semblable au même endroit (cou et joue). Chez les deux, la tumeur était congénitale. La peau sus-jacente était éléphantiasique, pigmentée et pileuse.

CHAPITRE II

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Les cas de neurofibromatose énumérés dans le chapitre précédent, ont été groupés en une série de tableaux mettant en évidence les conditions différentes dans lesquelles peut s'exercer la prédisposition héréditaire. Nous avons repris en les complétant, les 7 tableaux (1) dressés par COCKAYNE dans son livre sur l'« Hérédité des malformations de la peau ». Cet ensemble de documents démontre avec évidence le rôle de l'hérédité, ces tableaux permettent de rechercher la nature et le mode d'action des facteurs régissant la transmission héréditaire. Jusqu'ici désaccord est complet parmi les auteurs, qui envisagent, les uns un facteur dominant, les autres un facteur récessif, et certains des facteurs multiples, opinion qui paraît actuellement la plus vraisemblable. Les difficultés du problème tiennent ici, comme pour beaucoup d'autres questions relatives à l'hérédité humaine, à l'absence des documents expérimentaux qui permettent, au contraire, dans les questions relatives à l'hérédité animale, d'obtenir, par croisements et sélection, des données plus précises

1^o *La réalité de la prédisposition héréditaire* est désormais hors de doute, car certains cas la traduisent sans interruption pendant plusieurs générations consécutives : 5, dans l'observation de LECLERC et dans une d'HARBITZ ; 4 dans celles de BOURSY et LAIGNEL-LAVASTINE ; d'ADRIAN, d'IRONSIDE, d'HECKER, de CZERNY, de LANGE, de SPITTEL et FERNANDO.

(1) Dans ces tableaux figurent : sans astérisque, les familles déjà réunies par Cockayne avec astérisque, les cas que nous ajoutons à ceux de Cockayne avec 2 astérisques les cas groupés déjà dans les tableaux par Cockayne mais dont nous n'avons pu retrouver pour les résumer les observations.

D'autre part, le nombre des sujets atteints a été parfois considérable : 7 dans l'observation de CURTIUS, 8, dans celle de Nonne, et 43 (approximativement sur 117, dans le cas fondamental de GARDNER et FRAZIER (Assoc. avec des tumeurs de l'acoustique).

2^o COCKAYNE souligne que, le plus souvent, *l'hérédité se manifeste d'une façon continue*. Sa statistique en montre 111 exemples contre 11 dans lesquels les sujets d'une génération

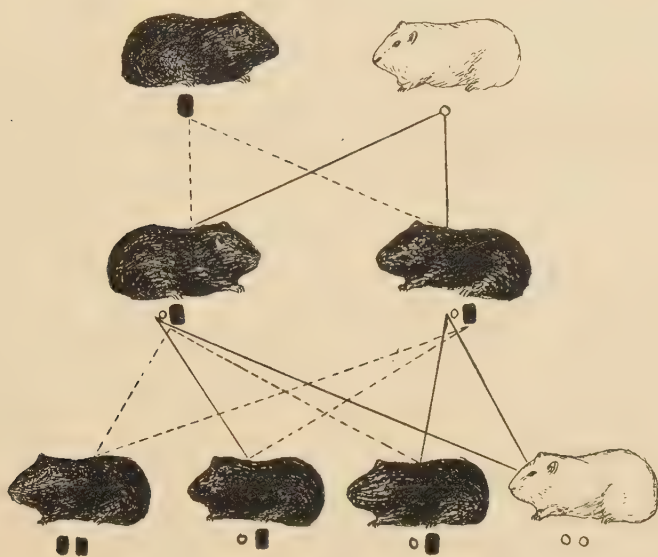


Fig. 70. — Schéma illustrant la première loi de MENDEL (Monohybridisme) à propos du croisement de deux cobayes l'un noir, l'autre albinos. — le caractère noir est dominant.

A la première génération suivante tous les sujets obtenus sont noirs — mais porteurs du caractère albinos récessif.

A la seconde génération, la dissociation des facteurs dans les cellules germinales explique la réapparition des deux types parentaux à l'état pur.

sont restés indemnes, jouant simplement le rôle de conducteurs. Parmi ces cas où l'hérédité est ainsi restée à l'état latent chez certains individus, figurent ceux de BERGGRUN, HINTZ, BASSOE et NUZUM. Dans nos tableaux, le chiffre de ces observations à hérédité continue est porté à 155, celui des cas à hérédité discontinue restant limité à 11.

3^o Dans quelques cas rares la prédisposition héréditaire porte

TABEAU I

Représente la répartition des sujets issus de parents dont l'un est atteint et l'autre indemne. Ici la proportion des descendants atteints et indemnes est théoriquement identique si on admet l'hypothèse d'un facteur unique dominant, le parent atteint étant hétérozygote. Prévision : 1 : 1.

Auteurs	Nombre de générations atteintes	Nombre total de sujets frappés	Nombre de descendants atteints ou indemnes		Nombre total des sujets atteints (ascendants et descendants)			Nombre des descendants restés indemnes		
			●	○	▲	● +	●	♂	♀	○
ACHERMANN	2	3	2	2	2	1	—	—	—	—
ADIE*	3	4	2	1	1	3	—	1	2	—
ADRIAN (1)	2	5	4	4	2	3	—	1	—	—
ADRIAN (2)**	2	2	1	2	—	3	—	1	—	—
ADRIAN (3)**	2	4	3	2	1	3	—	1	—	—
ANZINGER et SPRINGFIELD	2	4	3	1	4	1	—	1	—	—
BOURCY, LAIGNEL-LAVASTINE	4	4	1	1	3	1	—	—	—	—
BRAYTON*	2	6	5	4	1	—	5	—	—	4
BRUNS (1)	2	3	2	4	2	1	—	—	—	4
BRUNS (2)	3	6	4	1	6	—	—	1	—	—
CARWARDINE	3	5	4	2	4	1	—	1	—	—
CHIRAX, CORYLLOS	2	2	1	2	1	1	—	—	—	2
COCKAYNE	2	3	2	—	1	2	—	—	—	—
CURTIS, STREMPER	2	7	7	5	4	3	—	3	2	—
DOMBROWSKY	2	4	3	1	2	2	—	—	1	—
DUBOIS	3	4	3	7	1	3	—	6	1	—
ELLER (1)	3	5	3	—	1	4	—	—	—	—
ELLER (2)	2	2	3	1	2	2	—	—	1	—
FEINDEL (1)	2	4	1	1	—	2	—	—	1	—
FEINDEL (2)	2	3	2	4	2	1	—	2	2	—
FISCHER (1)*	3	5	3	1	1	4	—	—	1	—
FISCHER (2)*	2	3	2	—	3	—	—	—	—	—
FRETS (1)**	2	3	3	12	3	—	—	8	4	—
FRETS (2)**	2	3	3	5	1	2	—	2	3	—

4 morts en bas-âge.

8 morts en bas âge.
Les parents de la 1^{re} génération normaux.

7 morts-nés ; 8 morts en bas-âge

Parents de la 1^{re} génération normaux.
idem.

également sur le siège de la tumeur principale : région fronto-temporale dans l'observation de BRUNS, chez deux frères, région thoraco-lombaire pour un névrome plexiforme, chez la mère et la fille dans l'observation de CZERNY. LAIGNEL-LAVASTINE, outre les deux cas rapportés plus haut a observé en 1900 des lésions identiques du sein gauche, chez la mère et sa fille.

Parmi les observations groupées plus haut, plusieurs mentionnent les similitudes plus ou moins marquées dans la topographie des lésions. Mais nous n'avons pu les vérifier (HERCZEL, MOSES RAPOK, GILCHRIST, TAILHEFER, SPILLMANN et ÉTIENNE).

4^o Rappelons ici quelques notions essentielles pour l'application des lois de l'hérédité (en particulier des formules mendéliennes) à la pathologie humaine (a) La 1^{re} loi de MENDEL (fig. 70) vise le résultat du croisement de deux souris, l'une blanche, l'autre grise : à la première génération, hybrides uniformément gris. On dit alors que le caractère gris seul représenté, est dominant ; l'autre caractère, non apparent chez l'hybride, est dit récessif. En croisant entre eux ces hybrides on constate à la deuxième génération une disjonction des types parentaux : le rapport étant 3 grises pour 1 blanche. Les souris blanches de la 2^e génération donnent exclusivement des blanches, elles sont donc d'une race pure. Par contre l'analyse génétique des souris grises de la 2^e génération démontre que 1 sur 3 seulement sera de race pure, les deux autres donneront toujours la même ségrégation que les individus gris de la 1^{re} génération.

TABLEAU II

Tableau II démontrant la répartition des descendants atteints et indemnes issus de parents frappés. Prévision 2 atteints : 1 indemne.

Auteur	Nombre de générations atteintes	Nombre total de sujets frappés	Nombre des descendants atteints ou indemnes		Nombre total des sujets atteints (ascendants et descendants)			Nombre des descendants restés indemnes		
			●	○	▲	● +	●	♂	♀	○
MULLER	2	4	2	3	1	1	2	—	—	3

En somme, les descendants issus du croisement de deux hybrides (hétérozygotes) se répartissent comme suit : Un gris pur (homozygote dominant), 2 gris (hétérozygotes), 1 blanc (homozygote récessif). Il est utile de rappeler que certains hybrides (par exemple souris à robe jaune, souris panachées, souris à queue raccourcie ou absente, etc., croisées entre elles), au lieu de donner la ségrégation habituelle — 1 : 2 : 1 — donnent une descendance 2 : 1 les homozygotes dominants n'apparaissant pas. *Les animaux porteurs de ces caractères ne se perpétuent qu'à l'état hétérozygote. Cette modification est due à l'intervention d'un facteur ou gène létal.*

« Un facteur ou gène est dit létal (du latin *letalis* mortel lorsqu'il entraîne la mort de l'individu qui le porte, à moins que son influence nocive ne soit corrigée par la présence d'un gène allélomorphe normal. Par conséquent, les homozygotes pour un caractère létal ne sont pas viables et ses gènes ne peuvent survivre qu'à l'état d'hétérozygotes.

On distingue des gènes létaux et des gènes sublétaux. Cette distinction est difficile à préciser ; cependant elle peut être basée sur le fait que l'effet des gènes létaux se manifeste en tuant l'individu qui en est porteur pendant la vie embryonnaire, tandis que les effets nocifs des gènes sublétaux ne se réalisent que plus ou moins tard après la naissance.

On divise les gènes létaux en deux catégories (MORGAN, MULLER et MOHR) suivant la phase à laquelle leur action néfaste se produit : 1^o gènes létaux gamétiques ou goniques et 2^o gènes létaux zygotiques. Les premiers entraînent la mort à la phase de gamète haploïde ; les seconds, après la fécondation, à la phase diploïde. La plupart des gènes létaux gamétiques connus sont relatifs à des plantes, la phase haploïde y étant suffisamment longue pour que l'action néfaste du gène létal ait le temps de se manifester. Dans le règne animal, les gènes létaux connus sont tous zygotiques et tuent le fœtus à un stade déterminé du développement embryonnaire. Un hyménoptère *Habrobracon brevicornis* (Whiting, 1921) présente jusqu'à ce jour la seule exception connue, » d'après KOBOZIEF, *Thèse de Doctorat es-sciences naturelles* (1935).

Deuxième loi. — Animaux croisés différant par plusieurs caractères (di, tri et poly-hybridisme) : il se constitue ici une race ou type nouveau stable qui réunit les caractères dominants des deux types parentaux à l'exclusion des récessifs. Cette deuxième

loi, à formule plus complexe, n'a pas pour l'exposé qui va suivre l'importance de la première, elle permet toutefois de mieux comprendre certaines objections faites à miss *SLYE* par les auteurs admettant des facteurs multiples dans l'hérédité du cancer.

Nous avons réuni, dans les tableaux 1 et 2, les cas dans lesquels le mode de ségrégation plaide en faveur de la dominance. Le gène dominant pouvant d'ailleurs, être associé à un facteur létal.

TABLEAU III

*démontrant la répartition des descendants atteints et indemnes
issus de parents indemnes. Prévion 1 atteint : 3 indemnes.*

Auteurs	Nombre de générations atteintes	Nombre total de sujets frappés	Nombre des descendants atteints ou indemnes		Nombre total des sujets atteints (ascendants et descendants)			Nombre des descendants restés indemnes		
			●	○	▲ ●	● +	●	♂	♀	○
ADRIAN	1	2	2	5	1	1	—	2	3	—
CHARPENTIER**	1	1	1	2	1	—	—	—	2	—
DERI	1	2	2	6	—	—	2	—	—	6
FEINDEL**	1	1	1	5	1	—	—	—	—	5
GUINON,										
REUBSAET**....	1	2	2	10	2	—	—	3	7	—
KOLEPKE**	1	1	1	7	1	—	—	3	4	—
MARX**	1	2	2	3	1	1	—	2	1	—
MURRAY	1	3	3	1	2	1	—	1	—	—
SALOMAN**....	1	2	2	2	1	1	—	2	—	—
SPITZMULLER ...	1	2	2	3	1	1	—	—	—	3
Cas non publié (COCKAYNE) ..	1	1	1	5	1	—	—	4	1	—
Total :										
11 familles	—	19	19	49	12	5	2	17	18	14

Le tableau I démontre la répartition des descendants atteints et indemnes, issus d'unions dans lesquelles l'un des parents est seul atteint et l'autre indemne. Nous avons pu en réunir 58 observations. COCKAYNE en groupait seulement 43. Elles donnent 156 descendants frappés pour 191 indemnes, soit un rapport approximatif 1 : 1 *cadrant assez bien avec l'hypothèse d'un fac-*

TABLEAU IV

Tableau IV démontrant la répartition des descendants atteints et indemnes provenant des deux parents phenotypiquement semblables (indemnes), mais dont l'un est conducteur.

Auteurs	Nombre de générations	Nombre total de sujets frappés	Nombre des descendants atteints ou indemnes		Nombre total des sujets atteints (ascendants ou descendants)			Nombre des descendants restés indemnes			Conducteurs		
			●	○	▲	● +	●	♂	♀	○	♂	♀	○
BASSOE, NUSSUM	3	3	1	3	2	1	—	—	—	3	—	1	—
BERGGRUN	3	2	1	4	2	—	—	4	—	—	—	1	—
FRETS (1)	1	3	3	10	1	2	—	7	3	—	—	2	1
FRETS (2)	3	11	11	17	4	7	—	6	11	—	—	1	—
HINTZ	3	3	1	2	3	—	—	1	1	—	1	—	—
KOLEPKE **	2	3	2	1	2	1	—	—	1	—	1	—	—
TOTAL : 6 fam. . .	—	25	19	37	14	11	—	18	16	3	2	5	1

1 mort en bas-
âge.
8 morts en bas
âge.

TABLEAU V

Tableau V, représente la répartition suivant le sexe, des sujets atteints provenant de parents, l'un atteint l'autre indemne. La dominance pourrait être prouvée si les descendants restés indemnes étaient connus.

Auteurs	Nombre de générations atteintes	Nombre total de sujets frappés	Nombre total des sujets atteints (ascendants et descendants)			Nombre des descendants restés indemnes		
			♂	+	●	♂	♀	○
ADRIAN	4	5	4	1	—	—	—	—
ANTEME	2	2	1	1	—	—	—	—
ATKINSON	2	3	2	1	—	—	—	—
AUDRY	2	2	1	1	—	—	—	—
BABONNEIX et RIEM	2	2	1	1	—	—	—	—
BACK-STUTSKAYA	2	2	1	1	—	—	—	—
BARBER	2	4	1	1	2	—	—	—
BATTLE	2	3	2	1	—	—	—	—
BAZIN	3	4	1	3	—	—	—	—
BILLINGTON	2	5	1	4	—	—	—	—
BROCHER, FROMMEL	3	3	—	3	—	—	—	—
BROOKS, LEHMAN (1)	2	3	1	2	—	—	—	—
BROOKS, LEHMAN** (2)	2	3	2	1	—	—	—	—
BURREL	2	4	3	1	—	—	—	—
CASTELLINO	2	3	2	1	—	—	—	—
COLE, SHAWAN	2	6	2	5	—	—	—	—
CRISTOPHE	3	3	1	2 (1)	—	—	—	—
CAMMINO	2	2	—	2	—	—	—	—
COPELAND, CRAVER et REESE*	3	3	2	1	—	—	—	—
CRISTIN et NAVILLE* (1)	2	2	2	—	—	—	—	—
CRISTIN et NAVILLE* (2)	2	3	3	—	—	—	—	—
CROUZON, BLONDEL, KENZINGER*	2	3	2	1	—	—	—	—
CZERNY	4	4	2	2	—	—	—	—
DE HAAN**	2	3	2	1	—	—	—	—
EHRMANN	2	2	—	2	—	—	—	—
FELDMANN et SKLJAR*	2	2	2	—	—	—	—	—
FERGUSON	2	2	—	2	—	—	—	—
FOX, FARQUHAR (1)	2	2	—	2	—	—	—	—
FOX, FARQUHAR (2)	2	0	2	—	—	—	—	—
Indous	2	0	2	—	—	—	—	—

[illegible]

TABLEAU V (suite)

Auteurs	Nombre de géné- rations atteintes	Nombre total de sujets frappés	Nombre total des sujets atteints (ascendants ou descendants)			Nombre des descendants restés indemnes		
			♂	♀	●	♂	♀	○
ROLLESTON.....	2	3	1	2	—	—	—	—
ROUBINOWITSCH et REGNAULT DE LA SODIÈRE*	2	2	1	1	—	—	—	—
RUCÉ.....	3	3	3	—	—	—	—	—
SAHUT	2	4	1	3	—	—	—	—
SCHALTENBRAND*	2	2	—	2	—	—	—	—
SCHIFF.....	2	7	2	5	—	—	—	—
SCHOENHOF*	2	2	1	1	—	—	—	—
SCHÖNSTEIN	2	3	1	2	—	—	—	—
SPERANSKY**	2	2	1	1	—	—	—	—
SPILLMANN, ETIENNE (1)	3	3	2	1	—	—	—	—
SPILLMANN, ETIENNE** (2)	3	2	1	1	—	—	—	—
SPIETHOFF*	3	4	1	3	1	—	—	—
STALMANN* (1)	2	3	2	—	—	—	—	—
STALMANN* (2)	2	4	4	—	—	—	—	—
STALMANN* (3)	2	2	2	—	—	—	—	—
STALMANN* (4)	2	4	4	—	—	—	—	—
STALMANN* (5)	2	2	1	1	—	—	—	—
STEIN	2	2	1	1	—	—	—	—
SUTHERLAND**	3	3	1	2	—	—	—	—
TAILHEFER	2	3	1	2	—	—	—	—
TEICHERT	2	3	2	1	—	—	—	—
TISCHOFF TIMOFEJEFF**	2	2	1	1	—	—	—	—
VIGNOLO-LUTATI	3	3	1	2	2	—	—	—
VIRCHOW	3	4	2	—	—	—	—	—
WERTHER	2	2	—	2	—	—	—	—
WHITFIELD**	2	2	2	—	—	—	—	—
WUTZER	2	2	2	—	—	—	—	—
Total : 97 familles	—	282	144	131	7	—	—	—

TABEAU VI

démontre la répartition dans chaque sexe des sujets atteints provenant de deux parents indemnes.
La récessivité pourrait être établie si on connaissait le nombre des descendants indemnes.

Auteurs	Nombre de géné- rations atteintes	Nombre total de sujets frappés	Nombre des descendants atteints			Nombre de descendants restés indemnes			
			♂	♀ +	●	♂	♀	○	
ARTOM, FORNARA	1	2	—	2	—	—	—	—	Parents normaux. Parents normaux. Parents normaux. 2 ♂♂ et 7 ♀♀ (enfants : tous normaux).
BOHM**	1	2	1	1	—	—	—	—	
BRADFORD**	1	2	1	1	—	—	—	—	
DANLOS	1	2	1	1	—	—	—	—	
FISCHER	1	1	—	1	—	—	—	—	
FOX, FARQUHAR	1	2	2	—	—	—	—	—	
GRENET, DUCROQUET, ISAAC GEORGES et MACE*	1	2	—	1	1	—	—	—	
HASHIMOTO	1	3	1	2	—	—	—	—	
INIGUEZ	1	2	1	1	—	—	—	—	
KULIGOWSKI et STEPIEN*	1	2	1	1	—	—	—	—	
MARTIN	1	2	2	—	—	—	—	—	
MATHIEU	1	2	2	—	—	—	—	—	
PARKHURST**	1	2	2	—	—	—	—	—	
PAYENNEVILLE*	1	2	1	1	—	—	—	—	
PIERRET et SERGENT*	1	3	2	1	—	—	—	—	
SCHIFFNER	1	2	2	—	—	—	—	—	
SCHÜLE	1	2	2	—	—	—	—	—	
SPILLMANN, CRÉHANGE, POILU	1	2	—	2	—	—	—	—	
STEWART et COPELAND	1	2	1	1	—	—	—	—	
VOIKMANN	1	2	1	1	—	—	—	—	
V. RECKLINGHAUSEN	1	2	1	1	—	—	—	—	
TOTAL : 21 familles	—	43	24	18	1	—	—	—	

teur dominant, le parent frappé représenterait un hétérozygote dominant et le parent indemne un homozygote récessif. L'hypothèse considérant les sujets frappés comme des homozygotes dominants peut être écartée assez facilement, parce que le nombre des descendants frappés par rapport à celui des indemnes, devrait être beaucoup plus élevé (environ 61,5 %) *ce qui précisément n'est pas le cas*. Ainsi, les proportions des descendants, dans les observations du tableau I, cadrent avec l'hypothèse d'un facteur dominant et unique envisagée en particulier par PEISER et DAVENPORT.

Mais cette dominance serait ici du type hétérozygotique. COCKAYNE note que la seule observation permettant d'envisager une dominance pure ou homozygotique, est celle de la famille Muller, dans laquelle les deux parents étaient frappés (voir tableau II). Mais le fait que deux enfants seulement sur 5 présentaient les lésions rend l'interprétation difficile, et COCKAYNE pense que ces deux enfants, comme leurs parents, étaient plutôt des hétérozygotes. L'absence d'homozygotes, si elle devait se confirmer, permettrait de considérer que *le gène de la neurofibromatose est dominant mais accompagné d'un facteur létal récessif*.

5° Voici maintenant une série d'observations correspondant plutôt à un facteur récessif, en raison de l'absence de lésions chez les deux ascendants : ce sont celles du tableau III, groupant les descendants atteints et indemnes de deux parents restés eux-mêmes indemnes. Nous trouvons dans les observations de ce tableau, 19 descendants frappés pour 49 indemnes, chiffres assez proches de la proportion théorique 1 : 3. D'après ces proportions, on pourrait supposer que *les deux parents indemnes se comportent comme des hétérozygotes*.

6° Reste maintenant une troisième hypothèse, celle des facteurs ou gènes multiples : on peut y être conduit pour des raisons diverses telles que

a) *L'irrégularité de la dominance*. Par exemple, SIEMENS après l'examen de 16 observations, a pu établir l'état de 121 parents plus ou moins éloignés des sujets atteints de neurofibromatose. Sur ce nombre, 8 seulement présentaient des lésions nettes et trois des symptômes frustes. Sur 77 parents proches 7 seulement présentaient les lésions alors qu'en dominance

TABEAU VII

Tableau VII démontre la répartition suivant le sexe des sujets atteints provenant de deux parents indennes, dont l'un est conducteur. La présence du 2^e facteur inhibiteur pourrait être établie si les descendants normaux avaient été comptés.

Auteurs	Nombre de générations	Nombre total de sujets frappés	Nombre des descendants atteints ou indennes		Nombre total des sujets atteints (ascendants ou descendants)			Nombre des descendants restés indennes			Conducteurs	
			●	○	♂	♀	+	♂	♀	○	♂	♀
BURREL	3	4	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
KÖLPIN	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
LABOUVERIE	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
SPITTEL, FERNANDO	4	3	—	—	—	—	2	—	—	—	—	1
WEISS	3	3	—	—	—	—	2	—	—	—	—	1
TOTAL : 5 familles .	—	15	—	—	—	—	5	—	—	—	2	1

simple on aurait dû s'attendre à les retrouver dans la moitié des cas, c'est-à-dire dans 38. Cette ségrégation plaide en faveur de la présence des facteurs héréditaires multiples...

b) *d'après les proportions (tableau IV) des descendants atteints ou indemnes*, provenant de deux parents indemnes, phénotypiquement (ou en apparence semblables), mais dont l'un joue le rôle de conducteur parce qu'il descend lui-même d'une union entre un sujet atteint et un indemne. On trouve ainsi que 8 conducteurs ont donné 19 descendants atteints, 37 indemnes et 9 morts en bas âge. FRETZ envisage ici, en raison du faible pourcentage des sujets atteints, l'existence d'un facteur dominant et d'un second facteur modificateur ou inhibiteur. Ainsi s'expliqueraient les cas d'interruption ou saut d'une génération notés spécialement par BERGGRÜN. En effet, si cette hypothèse se confirme, il est vraisemblable qu'on retrouvera, parmi les 37 descendants restés indemnes un certain nombre de sujets porteurs de la prédisposition et chez lesquels elle a été inhibée par le second facteur.

Ici les conducteurs seraient hétérozygotes, ainsi qu'un quart des descendants restés indemnes. De même l'existence d'un second facteur accessoire, d'action locale ou régionale, pourrait expliquer les cas, tels que celui d'HARBITZ, de transmission héréditaire d'un type spécial (éléphantiasis pendant 5 générations), ou celui de BRUNS, névrome plexiforme de même localisation (zone du trijumeau) chez deux frères).

Du reste, nous allons voir, plus loin, à propos de l'hérédité du cancer chez la souris, que certains auteurs y considèrent comme vraisemblable ou même indispensable l'action de facteurs multiples.

7° D'ailleurs, toute interprétation pour être satisfaisante, doit également tenir compte du mode de transmission habituel des lésions ou malformations souvent associées à la neurofibromatose. Par exemple, WESTPHAL a étudié un cas (malheureusement isolé), où les lésions cutanées étaient accompagnées d'épilepsie du type myoclonique dont les liens avec l'hérédité récessive sont bien connus. De même MIERZECKI a vu coïncider la neurofibromatose avec la démence précoce dont la transmission par le mode récessif est également établie. Dans

la famille de NONNE, l'un des enfants présentait de l'anencéphalie (facteur récessif *idem* généralement admis). Dans celle de SCHULE, les enfants atteints de neurofibromatose présentaient en même temps de l'alopecie qui, dans une de ses variétés au moins, est liée à un facteur récessif, mais l'auteur n'indique pas s'il y avait consanguinité des parents. CURTIUS et STREMPPEL ont donné l'arbre généalogique (voir figure) d'une famille dans laquelle les enfants présentaient simultanément des lésions d'une épidermolyse bulbeuse transmise par la mère (hérédité dominante) et de neurofibromatose transmise par le père.

Il faut citer ici une observation de LÜCKE portant sur la maladie de Recklinghausen associée à diverses anomalies dégénératives. La présence dans une famille de malformations diverses, tend à montrer que la transmission est due à l'existence de plusieurs facteurs localisés dans différents chromosomes.

8° Les rapports avec le sexe ont un intérêt particulier. Certains auteurs avaient noté, à propos des cas héréditaires ou familiaux avec transformation maligne, qu'ils s'observaient plus souvent chez l'homme, alors que les cas de neurofibromatose maligne, isolés ou non familiaux présentaient la même fréquence dans les deux sexes, comme la neurofibromatose habituelle.

Voici les données statistiques apportées sur ce point, ADRIAN, en 1903, sur 447 cas de neurofibromatose trouve dans l'ensemble une proportion supérieure de sujets mâles, 65 % contre 35 % de femmes.

SCALFELD ne trouve qu'une différence minime, 134 contre 130.

FISCHER trouve 299 hommes pour 167 femmes.

VERSÉ donne le rapport de 4 à 3.

COCKAYNE a montré qu'il fallait tenir compte de la variété étiologique. En effet, si on retient uniquement les cas héréditaires (voir tableaux I, V, VII) avec dominance les chiffres pour chaque sexe sont sensiblement égaux : 250 hommes pour 238 femmes. Au contraire une série de familles avec récessivité (voir tableau III et VI) a donné 36 hommes pour 23 femmes, et enfin une autre série (voir tableaux IV et VII) ou l'apparition de la neurofibromatose peut être rattachée à la présence des deux facteurs donne 24 hommes pour 16 femmes. Ainsi la pré-

disposition spéciale pour le sexe mâle s'observerait dans les cas *paraissant liés à un facteur récessif ou à deux facteurs* mais elle ne se retrouverait pas dans les cas avec hérédité dominante. Ce fait tendrait à confirmer l'existence de différences génotypiques entre les deux derniers groupes et le premier. En résumé on peut tirer de la comparaison des tableaux les conclusions suivantes : la neurofibromatose est héréditaire mais on doit envisager provisoirement trois modes distincts de transmission. Le premier régi par un facteur dominant (tableau I) accompagné par un facteur létal (tableau II).

Le second régi par un facteur récessif (tableau III). Le troisième lié à deux facteurs, dont l'un serait dominant et l'autre secondaire modificateur ou inhibiteur.

D'autre part, l'observation jusqu'ici unique de LECLERC permet d'envisager également une hérédité limitée au sexe. En effet, durant 5 générations les hommes seuls (au nombre de 6) ont été frappés, les femmes restant indemnes.

Nous devons signaler en dehors de l'hérédité proprement dite les documents fournis par les cas de neurofibromatose chez les jumeaux monozygotiques. Ils sont jusqu'ici peu nombreux et le fait est assez surprenant, étant donnée la fréquence relative de l'affection. BLOTEVOGEL (1933) signale dans un cas deux jumeaux monozygotiques atteints (dominance). Ici la concordance est nette.

VERSLUYS (1934) a étudié, deux femmes (58 ans), jumelles monozygotiques, toutes les deux débiles mentales. L'une est atteinte de neurofibromatose depuis l'âge de 36 ans : l'autre n'a rien. La mère est morte du cancer du foie. Donc discordance pour la maladie de Recklinghausen.

Ce dernier auteur signale par contre, deux jumelles monozygotiques âgées de 59 ans présentant toutes les deux de la neurofibromatose de la face et un myome de l'utérus.

SIEMENS (1924) a recherché les naevi pigmentaires dans 45 paires de jumeaux monozygotiques, et 23 paires de jumeaux dizygotiques. Il ne trouve dans aucun cas de concordance absolue en ce qui concerne le nombre, la localisation et la forme spéciale des taches pigmentaires.

Il conviendrait de comparer avec nos documents ceux qui se

rapportent à l'hérédité de la sclérose tubéreuse. Malheureusement, ils sont encore peu nombreux malgré les investigations récentes de l'école neurologique belge (Van BOGAERT). Un premier groupement a déjà été fait dans le livre de COCKAYNE.

GATES ne se prononce pas sur le mode de transmission. Par contre, COCKAYNE croit à une dominance, qui ne serait d'ailleurs pas complète. Il semble que le nombre de sujets de sexe masculin frappés, dépasse celui des femmes, les tableaux de COCKAYNE donnent 54 hommes et 40 femmes. Nous avons pu porter à 150 le nombre des atteints : 81 hommes et 69 femmes.

Notes et documents

a) La disparition de l'affection pendant une ou deux générations, restée longtemps inexplicable dans les études de pathologie humaine avant les découvertes de MENDEL, se retrouve dans une série d'observations (BERGGRUN, HINTZ, BASSOE, et NUZUM, etc.).

b) Les cas d'hérédité continue intéressant plusieurs générations sont devenus assez nombreux — par exemple pour trois générations — on connaît ceux de VIGNOLO-LUTATI, CHARGIN, SCHIFF, BAZAN, THANNAUSER, STEINMETZ, SPIETHOFF : dans ce dernier cas, le père et la fille présentaient une forme grave et les deux enfants de cette dernière, une simple pigmentation. Dans l'observation d'ADIE, le grand-père présente une neurofibromatose généralisée, ses deux sœurs, une forme fruste, sa fille une forme complète, le fils restant normal. Des trois enfants de cette fille, l'une (9 ans) a des taches brunes, une selle turcique élargie, une adiposité excessive et des vertiges. L'autre est morte à 10 ans d'un kyste juxta-hypophysaire ; un troisième enfant (petit-fils) est hydrocéphale et idiot. L'atteinte de 4 générations se retrouve dans les cas de LECLERC, LANGE, ADRIAN, IRONSIDE, et celle de 5 générations dans le cas unique d'HARBITZ.

c) L'accélération de l'hérédité, c'est-à-dire l'apparition de

plus en plus précoce des lésions dans les générations successives n'est pas aussi facile à retrouver ici que dans la sclérose tubéreuse où VAN BOGAERT la souligne dans certaines familles (Observations de BERG, de SCHUSTER, de BOUWJDIK-BASTIAANSE.

d) Beaucoup d'auteurs n'attribuent à l'hérédité qu'un rôle restreint, par exemple TUCKER, dans son étude sur les associations endocrines (*Arch. of Neur.*, 1924) déclare que l'hérédité familiale ne joue pas un rôle décifif.

PARKES WEBER écrit que l'affection apparaît plus souvent sans hérédité qu'avec une hérédité démontrable. GUILLAIN considère que les cas isolés sont de beaucoup les plus fréquents.

e) L'étude de SIEMENS est une des premières qui ait appliqué à la question les données de la génétique. Ayant examiné 16 sujets frappés, il a fait une enquête sur leurs ascendants et leurs collatéraux ; elle l'a conduit à conclure que le rôle de l'hérédité a été exagéré et qu'il faut, de toute façon, écarter l'hypothèse d'une dominance vraie. Sur 77 parents proches, 7 seulement étaient atteints alors qu'en cas de dominance simple, on pouvait s'attendre à en trouver 38.

f) FISCHER, groupant 466 cas tirés de la littérature, trouve 299 hommes et 167 femmes. Parmi les 97 malades mariés, 27 (8 %) n'ont pas d'enfant. Ces mariages sont donc souvent inféconds et surtout tardifs, 104 des hommes avaient atteint l'âge de 30 ans avant de se marier. Parmi les enfants des malades, 18 % seulement étaient sûrement atteints, 70 % sûrement indemnes.

Si on envisage les parents des malades, l'atteinte d'un ascendant n'est signalée que dans 16 % des cas, et l'intégrité de deux parents nettement établie dans 20 %. En somme, les statistiques laissent l'impression que l'étude de l'hérédité est ici difficile en raison :

a) du grand nombre de cas légers, restés négligés ou inaperçus.

b) de la rareté relative des mariages, résultant elle-même

de facteurs multiples : lésions extérieures apparentes, malformations associées, chétivisme ou nanisme, troubles du psychisme général ou sexuel.

g) HOEKSTRA et VERSÉ ont envisagé dans leurs études une série de points parmi lesquels il y a lieu de noter les suivants :

La neurofibromatose s'établirait insidieusement et l'apparition des taches pigmentaires représenterait un phénomène physiologique de vicariance ; la malignité n'apparaîtrait que dans les générations ultérieures (assertion discutable).

Le nombre des descendants serait assez considérable (conclusions opposées à celles de FISCHER).

Dans les cas familiaux où la transformation maligne a pu être observée, le nombre des sujets atteints de neurofibromatose était de 29 dans le sexe masculin et 10 dans le sexe féminin, 14 du premier groupe et trois du second ont montré la dégénérescence maligne. Pour les cas malins non familiaux, le nombre des sujets frappés au contraire très voisin dans les deux sexes : 30 hommes — 25 femmes.

Dans les cas familiaux sans dégénérescence maligne, le nombre des hommes frappés est de 91 pour 81 femmes.

Les auteurs concluent donc que dans les cas héréditaires familiaux avec malignité, les hommes sont plus souvent frappés, tandis que dans les cas malins isolés, les deux sexes seraient également atteints.

SAALFELD remarque que le nombre de cas familiaux avec malignité est trop faible pour qu'on puisse accepter les conclusions d'HOEKSTRA.

CHAPITRE III

L'HÉRÉDITÉ DES TUMEURS EN GÉNÉRAL

I. — Faits tirés de la pathologie humaine

1) TUMEURS DES JUMEAUX MONOZYGOTIQUES.

On dispose déjà d'une série de cas dans lesquels les jumeaux ont présenté, au même âge, parfois dès la naissance, une tumeur de siège et de nature identique. Avec PEYRON et KOBOZIEFF, nous avons réuni, dans une étude dont la publication est prochaine, les données relatives à 49 paires de jumeaux. Dans une première série (28 paires) la concordance est le plus souvent complète (siège de la tumeur, type histologique, âge de début, etc...). La seconde série (21 paires) montre au contraire dans tous les cas une discordance plus ou moins marquée (siège, nature ou même absence complète de tumeur). Nous jugeons inutile de les résumer et nous donnerons seulement ceux de la première série répartis en deux groupes.

Série I.

Groupe I. — Gémellité de type monozygotique sûr.

Peau. — Un cas de nævi pigmentaires à localisation identique.

Oeil. — Cas de Silcock. Mélanosarcome avec lésions identiques chez la mère et sa fille et probablement chez deux sœurs jumelles de la mère.

Neuro-épithéliome. — Rétinoblastome de l'œil gauche (BÉNÉDIKT 1892).

Cerveau. — Gliome chez deux jumelles, à l'âge de 32 et 34 ans (JOUGHLIN 1928).

Cervelet. — Gliome (médullo-blastome) chez deux garçons à l'âge de 6 et 8 ans (LEAVITT, 1928).

Testicule. — Sarcome (séminome probable) à l'âge de 24 et 31 ans respectivement (CHAMPLAIN 1930).

Idem, autre cas (WELLS 1927 cité par Mc FARLAND). Pas d'observation publiée.

Ovaire. — Carcinome. KIMBROUGH (1928).

Utérus. — Adénocarcinome au même âge, 50 ans (cas de CROOM et HOLLIDAY (1912). *Id.* à 40 et 43 ans (WEITZ 1924).

Spannocki (1899). Myome.

Myome *idem* VERSLUYS (1934) à l'âge de 39 et 50 ans.

Myome *idem* (BECKER, communiqué par WAARDENBOURG). Même âge 50 ans.

Sein. — Fibroadénome du sein gauche. BURCKARDT (1922).

Peau. — Un cancroïde cutané chez deux hommes, au même âge, 60 ans, qui meurent à un intervalle d'un mois (ROSANOFF, 1932).

Lèvre. — Cancer chez deux hommes à l'âge de 39 et 41 ans. KRANZ (1932).

Tube digestif. — Un cancer de l'estomac au même âge (70 ans) (MILITZER, 1935) chez deux hommes. Un cancer chez deux hommes mort à 53 et 54 ans, (WAALER 1931).

Un cancer du pylore chez un des jumeaux, un cancer du rectum chez l'autre. Âges : 58 et 60 ans (KRANZ 1932).

Cancer intéressant le duodénum et le pancréas et le cholédoque, deux hommes 64 ans, KRANZ, *idem*.

Tissus lymphoïde et myéloïde. — Leucémie lymphatique chez deux frères à l'âge de 56 ans (LERI).

Leucémie lymphatique chronique chez deux frères à 56 ans (DAMESHEK, SAVITZ et ARBOR 1929).

Maladie de Hodgkin à l'âge de 3 et 4 ans (PEACOCK, 1904).

Maladie de Hodgkin *idem* à l'âge de 4 ans (WILLIAMS, 1908).

Série I. — Groupe 2

Cas également concordants mais dans lesquels la nature mono ou bizygotique n'est pas établie.

SONNTAG (1918). Papillome du larynx.

KRANZ cancer de l'estomac avec métastases hépatiques (hommes).

WAARDENBURG, 3 femmes (triplette). Cancer du sein chez deux.

P. S : Il faut mettre à part dans les jumeaux monozygotiques le cas spécial de LUCKSCH et RINGELHAUS dans lequel la gemellité constitue elle-même l'origine de la tumeur.

Il s'agit d'une famille dans laquelle on observe des jumeaux les uns normaux les autres soudés : embryomes du coccyx (1 cas); embryomes de la région fronto-nasale, 2 cas. Ils sont figurés ainsi que l'arbre généalogique dans le précis des tumeurs de Peyron.

2) TUMEURS CHEZ DES Jumeaux BIZYGOTIQUES.

WAALER (1931) KRANZ (1932) VERSEUYS (1934) ont étudié 35 paires ; 23 montrent une discordance complète (un seul jumeau atteint, l'autre restant indemne). Dans les 12 autres paires les deux jumeaux ont été porteurs de tumeurs, mais dans trois seulement la localisation était la même.

1) Cancer de l'estomac chez deux hommes.

2) Cancer du sein chez deux femmes.

3) Hémangiome chez deux femmes (siège non précisé). Ces trois cas sont dûs à VERSLUYS.

2) TUMEUR IDENTIQUES

CHEZ LES ASCENDANTS ET LES DESCENDANTS

Peau. — En dehors des cancers de type banal, il faut noter spécialement l'épithélioma adénoïde kystique : maladie de Brookes, une dizaine de cas avec dominance, par exemple celui de HEIDINGSFIELD : (femme paraissant normale, mais dont le frère et la sœur étaient atteints. Elle transmet la lésion à son fils qui, à son tour, la passa à ses quatre enfants).

Nævi et tumeurs mélaniques. — Cas familiaux de nævi. Hérité parfois notée, du mélanome eutané, chez les chevaux de robe blanche, FREUND a observé un nævus sébacé pendant trois générations.

Xéroderma pigmentosum. — Cas familiaux ou même hérédi-

taires assez fréquents, mais correspondant plutôt à une fragilité spéciale de la peau (hérédité humorale, porphyrinurie). D'autre part, MOHR (1925) vient de montrer l'existence d'un facteur sublétal. Les sujets porteurs mourraient en bas âge.

Tumeurs conjonctives. — Documents portant surtout sur des lésions bénignes (lipomes, exostoses cartilagineuses) plutôt que sur leur transformation maligne. Noter cependant une observation fondamentale : ostéosarcome familial greffé sur une fragilité osseuse héréditaire et se développant après une fracture chez 2 enfants et un petit-fils (WERNER, *Zeitschr. für Krebsforsch.*, t. 32, 1930).

Tumeurs mammaires. Power. — H. 46 ans. Il avait eu 11 enfants dont 2 morts en bas âge, et 9 autres cancer à des âges divers : six filles de cancer du sein ; un fils de cancer du sein droit comme le père, le 5^e de cancer à l'aisselle gauche.

Chez la femme, cas de tumeurs malignes ou bénignes au même âge chez des sœurs (parfois aussi chez la mère et plusieurs de ses filles), noter en particulier un sarcome chez trois sœurs (pièces anatomiques au musée de Midlesex-Hospital) et une série de Cancers.

ASTLEY COOPER. — Chez trois sœurs, contrôlé par leur frère médecin.

SIBLEY. — Chez la mère et 5 filles.

ALGLAVE. — Chez la grand'mère, deux filles et deux petites-filles.

SESCHEFNER. — Chez la mère et ses trois filles, mortes avant 30 ans avec des signes cliniques et une anatomie pathologique analogues.

BRAUER. — Chez 4 sœurs (3 mortes et une en voie de récurrence), pas de cohabitation.

VELPEAU chez la mère et 3 filles Hutchison.

Chez la grand'mère (50 ans), la fille (40 ans), la petite fille à un âge plus jeune. Id. chez deux frères et la sœur.

Utérus. — WILLIAMS, ca. du col chez la grand'mère, la fille, deux petites-filles. Pour le col, cas assez nombreux chez la

mère et une fille. Myomes ; cas nombreux, mais de valeur discutable en raison du caractère banal de la lésion.

Testicule. — RAVEN (*Lancet*, 1934, p. 820). Séminome chez 2 frères à 19 ans et 38 ans.

Ovaire. — WARTHIN signale des kystes dermoïdes chez plusieurs sœurs et la mère, un embryome malin chez deux sœurs.

LIPPEL (1924), 3 sœurs atteintes de kystes dermoïdes de l'ovaire (à 43 ans, 31 ans, 42 ans).

HAUPTMANN (1933), kyste mucoïde chez deux sœurs (46 ans, et 56 ans). La mère est morte de cancer de l'utérus.

Estomac. (Observation assez rares). — Cas célèbre de la famille Bonaparte ; le diagnostic de cancer est établi pour Napoléon et son père, vraisemblable pour son grand-père (réserve faite pour un ulcus simple) mais improbable pour son frère Lucien et sa sœur Pauline.

EBLY (1923). Cancer chez le père et la mère et sur cinq de leurs sept enfants (quatre garçons et une fille).

GUÉNOT (1913). — Cancer chez deux sœurs et leurs maris. En outre, pour le premier ménage, un fils et une fille mortes de Ca vers 45 ans. Second ménage quatre enfants : deux morts de Ca à 42 et 56 ans. Les deux morts à 30 et 35 ans accidentellement.

WEGEL. — Ca chez le père et quatre enfants ; les cas de Ca chez deux frères sont moins rares.

BAUER. — Publie un arbre généalogique dans lequel, sur 5 enfants et 2 parents morts de Ca de l'estomac, les 3 aînés sont déjà morts, dont 2 de Ca et le 3^e d'affection gastrique indéterminée. Les deux survivants, plus jeunes souffrent d'ulcère peptique.

PAULSEN (d'après BAUER). — Un père et 6 enfants sur 7 morts tous de Ca de l'estomac. Le 7^e enfant est mort avant l'âge de Ca à 28 ans à la suite d'un accident.

Intestin. — Carcinoïde appendiculaire opéré chez deux sœurs presque au même âge (18 et 20 ans) par PRIMROSE.

AUVRAY. — Mère morte à 70 ans de Ca du gros intestin : fille et petits-fils de Ca rectal à 65 et 54 ans.

La polypose recto-colique, familiale et souvent héréditaire, est le substratum de la plupart des Ca. héréditaires ou familiaux du côlon et du rectum : mentionnons par exemple les cas de :

JUNGLING. — 3 enfants sur 6 présentant de la polypose, puis du cancer du rectum.

et de DUKES. — 5 arbres généalogiques montrant dans la même famille des cas de polypose bénigne à côté des cancers du côlon.

Mâchoires : cas récemment publié dans l'*Am. Journ. of Cancer*.

1^o Maladie kystique (adamantinome) des mâchoires chez 3 frères et sœurs (figurés dans le précis de PEYRON sur les Tumeurs).

2^o Cas de MATHES. — Le grand'père souffrait depuis l'âge de 40 ans de douleurs vives et continues dans le maxillaire inférieur (le diagnostic n'a pas été précisé).

3 sur 5 de ses enfants (deux fils et une fille) ont eu un anadamantinome. Les trois filles (jumelles) de la fille ont été également atteintes deux de kystes dentaires et une d'adamantinome.

Foie. — Cancer greffé sur cirrhose chez deux sœurs (71 et 77 ans) autopsiées par HEDINGER dans la même semaine. Cancer *idem* chez deux frères jumeaux : dont l'un autopsié à 40 ans (JOHNSTON).

Rein. — Divers cas de sarcomes (deux frères au même âge, un frère et sa sœur, etc.), correspondant en réalité à la tumeur du blastème. Il existe d'ailleurs pour ce type une prédilection d'espèce chez le porc où il représente les trois quarts de l'ensemble des tumeurs épithéliales observées.

Corps thyroïde. — Nombreux cas de goitre bénin et quelques-uns de goitre proliférant, mais ils n'ont d'intérêt qu'en dehors des pays à goitre.

Paraganglions et surrénales. — Un cas de paragangliome carotidien chez deux frères.

Système nerveux central. — Gliome chez deux sœurs (SPILLMANN), autre cas de gliome chez deux sœurs dans la région de l'hippocampe (HOFFMANN). Divers cas de gliomes familiaux (BESOLD, BUMIG), auxquels vient de s'ajouter l'observation récente et fondamentale de BENDER et PANSE (*Monatschrift. für psychiatrie*, tome 83) (Étude générale avec bibliographie).

Ces auteurs ont dressé l'arbre généalogique de 57 sujets, répartis dans 5 générations et présentant des malformations diverses (pied bot, nævi), coïncidant avec l'épilepsie, la débilité mentale, etc. Des 10 enfants de la troisième génération, 3 garçons ont présenté une tumeur cérébrale appartenant (comme celles de la sclérose tubéreuse) au groupe des spongioblastomes. Chez le plus jeune, Hermann G. (15 ans), les lésions intéressent à la fois le cerveau et le cervelet, le sujet présentait également 3 nævi pigmentaires et un lipome à la cuisse. L'autre, Auguste G. 17 ans, avait deux nævis pigmentaires sur l'épaule.

Le 3^e (R.G. 19 ans) avait également un nævus pigmentaire et un fibrome cutané.

OPPENHEIM signale un angiome diffus de la pie-mère chez un sujet dont la mère avait un angiome congénital de la lèvre.

Organes des sens. — Neuro-épithéliome de la rétine, grande importance méconnue par la plupart des auteurs qui ont contesté l'hérédité des tumeurs, se développe dans la première enfance entre deux et six ans, parfois à l'âge même où l'un des ascendants avait été frappé; évolution parfois lente, mais fatale (récidive), métastases rares mais incontestables, les auteurs qui ont voulu contester, pour en tirer argument contre l'hérédité des tumeurs, la nature maligne de ces lésions, estimant qu'il s'agissait de simples tumeurs bénignes par malformation, sont donc dans l'erreur. *Lien pathogénique probable avec une malformation des ébauches rétinienne.* Il existe en effet des cas de colobome bilatéral chez des jumeaux, un cas récent de tumeur chez deux jumeaux et enfin dans l'observation de FUCHS deux sœurs avec la tumeur, la troisième ayant un colobome de

l'iris et de la choroïde. Noter parmi les cas les plus démonstratifs celui de WILSON : tumeur sur 8 enfants de la même famille, parents sains ; NEWTON, *idem*. 10 enfants sur 16 ; COMAS, 5 enfants sur 11 ; OWEN : femme opérée de gliome, son enfant est opéré à son tour 39 ans après, la sœur de cet enfant épargnée eut deux enfants également atteints ; de GOUVÉA, garçon opéré à deux ans pour gliome, a eu sept enfants dont deux filles avec gliomes bilatéraux. GASPARD a énucléé l'œil d'une fillette pour gliome et 19 ans plus tard, en retrouve un chez son enfant âgé de 15 mois. GRIFFITH, 1^{er} cas, en retrouve un chez son enfant âgé de 13 mois. GRIFFITH, 1^{er} cas. Mère énucléée à 9 mois : 4 de ses six enfants ont présenté un gliome bilatéral débutant entre 5 et 9 mois. 2^e cas. Mère énucléée à deux ans et demi ; après une fausse couche elle donne naissance à trois enfants porteurs de gliome bilatéral pour le dernier.

Notons toutefois que l'étude de HEMMES, 1931, basée sur une enquête minutieuse, faite en Hollande, n'a pas apporté d'observations en faveur de l'hérédité.

3) FAMILLES A CANCERS DIVERS.

Famille BROCA. Exemple célèbre et longtemps unique. Quatre générations suivies. Si on laisse de côté les sujets de moins de 30 ans à l'époque de l'observation, [décédés ou encore vivants, mais au-dessous de cet âge], on trouve 26 sujets dont 7 hommes (un cancer) et 19 femmes ou jeunes filles, avec 14 cancers, proportion extraordinaire.

Famille étudiée récemment par SCOTT-WARTHIN en Amérique. 146 sujets (dont 56 encore mineurs en 1925), 16 femmes cancéreuses : utérus, 15 ; ovaire, 1. Et 12 hommes : intestin, 9, estomac 3 dont deux cousins germains (29 et 27 ans), morts rapidement à deux jours d'intervalle avec un tableau clinique d'appendicite aiguë. Leur autopsie montra un Ca (cæcum pour le premier, rectum pour le second).

Observation de ROPPER. Deux parents de familles non cancéreuses ont eu 7 enfants dont 6 morts de cancer (tube digestif

pour les hommes, sein pour les femmes). Cas intéressant auquel pourrait s'appliquer la notion de récessivité exposée plus loin.

Observation de PEL (1925-1926). Grand'mère, mère, fille mortes de cancer du sein, et 5 enfants de cette dernière (sur 7) morts de cancer de l'utérus.

WACHTEL (1924). Une famille où, sur 18 femmes de générations différentes 6 ont un cancer du sein et une un adénome chez la mère et ses deux sœurs, cancer du sein.

Chez deux aïeules du côté paternel, cancer du sein une fille et sa cousine (fille de l'une des sœurs de la mère) cancer du sein, l'autre cousine étant indemne.

KORBLER (1934). Les arrière grands-parents sont indemnes. A la première génération, sur 7 sujets, 3 hommes et 4 femmes sont frappés : 2 hommes, cancer de l'estomac ; une femme cancer de l'estomac, une femme cancer du foie, une femme cancer de l'utérus. L'aîné de la première génération a eu 4 enfants (2 filles et 2 garçons) tous indemnes. La première malade de F' (cancer du foie a eu 5 enfants, 2 fils indemnes et trois filles atteintes de cancer du sein. Deux de ces trois filles ont eu chacune une fille atteinte de cancer du sein, la deuxième malade de F' (cancer de l'utérus) a eu 5 enfants : (3 filles et 2 fils) tous indemnes.

La 3^e malade de F' (cancer de l'estomac) a eu un fils atteint de cancer du rectum.

Le 4^e malade de F' atteinte de tuberculose a eu 6 enfants, 3 filles et 3 fils) dont 3 tuberculeux (2 fils et une fille).

KORBLER (1934). — Famille C. Mère cancéreuse (utérus). Père indemne 9 enfants (4 filles, 5 fils) ;

- 2 filles, cancer de l'utérus ;
- une fille, cancer de l'intestin et myome ;
- une fille, myome ;
- un fils, cancer de la vessie ;
- 4 fils indemnes.

KORBLER (1934). Les parents et trois enfants meurent de cancer. Le père de cancer du foie, la mère de cancer du sein une fille de cancer de l'utérus ;

- un fils, de cancer de la peau ;
- un fils de cancer du foie.

4) LES DONNÉES DE LA STATISTIQUE HUMAINE.

On a cherché à retrouver dans l'ascendance des cancéreux, une proportion plus forte que dans celle des sujets morts d'autres affections. Mais comme l'indique PEYRON dans son *Précis*, les chiffres obtenus sont à peine supérieurs. Le *facteur important de l'hérédité récessive échappe en effet à ces statistiques*.

D'autre part il faut noter : a) qu'elles réunissent souvent pour chaque cas, chez les ascendants, des tumeurs d'organes et de types divers ; b) que la fréquence des morts par cancer (une sur 6 entre 40 et 50 ans, une sur 4 entre 50 et 60 ans, d'après la statistique anglaise de BILL (1926)) représente un pourcentage aussi considérable. Dans ces conditions il est naturel de trouver cette même proportion (15 à 25 %) pour la fréquence du Ca chez un des parents, en dehors même de toute transmission héréditaire.

II. — Pathologie comparée ou expérimentale

1) LES TUMEURS CHEZ LES HYBRIDES D'ESPÈCES DIFFÉRENTES.

Cette question d'un grand intérêt biologique vient à peine de s'ouvrir, elle a déjà conduit à des notions très importantes :

A) *Chez divers mammifères et oiseaux* on a observé une hyperplasie, de caractère parfois néoplasique, des cellules interstitielles du testicule. Par exemple, chez le Mulet (STEPHAN 1902) interprétation douteuse) ; chez les divers hybrides d'oiseaux, études beaucoup plus précises : GUYER (1912) chez des hybrides de coq et pintade ; de POLL (1920) (pintade mâle et paon femelle, hybrides beaucoup plus rares).

B) *Chez les Poissons*. GORDON et REED (1931), dans une série d'études du laboratoire de l'université Cornell, ont montré que les hybrides de Poissons *Platypoecilus maculatus* $\times$ *Xiphophorus hellerii* présentaient une mélanose extensive de caractère par-

fois nettement néoplasique (avec mélanomes localisés) ; cette lésion s'observe seulement chez les hybrides. Une des espèces *Platypoecilus* étant la source des grosses cellules pigmentées (macromélanophores) et l'autre (*Xiphophorus*) paraissant introduire l'un ou les facteurs de leur transformation néoplasique.

C) *Chez les végétaux.* On connaît depuis longtemps (BABCOCK et COLLINS) *Proceed. Nat. Acad. Sc. Un. St.*, 1920) chez les hybrides de *Crepis capillaris* $\times$ *C. tectorum*, la présence dans les tissus, de zones malformées, avec massifs embryonnaires au milieu du tissu différencié.

Ces diverses malformations, de type plus ou moins néoplasique observées chez des hybrides interspécifiques, *bien qu'elles ne touchent pas directement à l'hérédité des tumeurs*, présentent néanmoins un intérêt considérable pour la question. Elles sont en effet consécutives aux anomalies dans le nombre et la nature des chromosomes (troubles de la conjugaison des cellules génitales) qui caractérisent l'hybridité.

2. — L'HÉRÉDITÉ DES TUMEURS SPONTANÉES DE LA SOURIS

Elle a fait l'objet de nombreuses études depuis les notions initiales apportées par miss SLYE. Celle-ci s'est efforcée d'établir que la proportion des sujets indemnes et des sujets atteints de tumeurs spontanées pouvait être modifiée par les croisements ; *la sélection révélant ainsi sans la créer, la prédisposition au cancer.* Elle considère que la prédisposition héréditaire au cancer est transmise comme un caractère récessif vérifiant les lois de Mendel. Et voici quelques-uns des exemples quelle invoque.

Première notion apportée par Miss Slye

Croisement entre une souris d'une lignée cancéreuse et une autre de souche résistante (par exemple dans une des séries, femelle morte de Ca. mammaire et de Ca. pulmonaire, mâle mort de lésions infectieuses banales). Les hybrides de première génération meurent sans Ca. par processus infectieux divers, après avoir été croisés entre eux. Mais leur descendance montre trois groupes correspondant à ceux de la loi 1.

a) Race pure de résistants ou dominants, pas de Ca. pendant les 15 générations suivantes ;

b) Race pure de réceptifs ou récessifs suivis pendant 9 générations, morts pour la plupart de Ca. :

c) Groupe d'hybrides suivis pendant 15 générations montrant ou non du Ca. suivant les cas : Ca. frappant les 5 premières générations, puis sautant de la 5^e à la 13^e où il réapparaît.

Deuxième notion

Cette hérédité récessive ne serait pas d'ordre général, mais porterait soit sur un organe (hérédité de localisation), soit sur un type spécial de tumeur. Les deux exemples fondamentaux sont ici :

a) Les tumeurs épithéliales du foie, absolument exceptionnelles chez la souris (un seul cas avant Miss SLYE ; or, en 1916, elle en avait trouvé 62 cas, *tous dans la descendance d'un même animal atteint du Ca. du foie*. Les animaux de lignées différentes n'en montraient aucun sur les 2.500 tumeurs rencontrées jusqu'à cette époque dans l'élevage).

b) *Epithélioma du corps thyroïde*, — 17 cancers et 6 adénomes sur 61.700 autopsies, localisation à trois lignées seulement. Or, dans la même lignée du type japonais valseur, qui comprenait 132 animaux : aucune autre tumeur bénigne ou maligne dans cette lignée. Autre fait capital : le croisement entre animaux résistants et hybrides a permis d'éliminer les Ca. thyroïdiens aussi longtemps qu'on a voulu ; on les a fait ensuite réapparaître par croisements réciproques d'hybrides.

Troisième notion

Le siège des métastases serait également influencé par l'hérédité : dans certaines lignées, le Ca. mammaire donne des métastases pulmonaires qui font défaut dans d'autres, et précisément ces lignées à métastases pulmonaires seraient les mêmes qui donneraient le plus souvent les tumeurs primitives et secondaires du poumon. Mêmes corrélations inattendues pour le foie, le rein, etc... Ces conclusions appellent des réserves et il est vraisemblable qu'elles seront un jour modifiées, car les métastases représentent une simple complication plutôt accidentelle.

Critiques des conclusions de Miss Slye

Il faut envisager successivement : 1^o les faits eux-mêmes ; 2^o leur mode de groupement ou d'utilisation ; 3^o leur interprétation générale théorique.

1^o SUR LES FAITS EUX-MÊMES, confirmation presque générale de l'ap-

parition prédominante ou exclusive des tumeurs dans certaines lignées : études récentes de M^{me} DOBROWOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA à l'Institut du Radium de Paris, lots de souris à tumeurs mammaires toutes hétérotopiques : région postérieure du cou (mutation d'une grande valeur démonstrative). *Idem* chez le rat, les tumeurs du thymus observées à l'Institut CROCKER apparaissant exclusivement dans un des élevages. *Idem* lapin (études anciennes de STILLING, fréquence des tumeurs utérines dans un élevage). Le lapin, malgré le long délai d'observation requis par la vie plus longue des animaux, mériterait de faire l'objet d'une étude systématique de même ordre que celle en cours chez la souris. A noter comme seule objection contre l'hérédité, dans les études récentes, la constatation de STRONG, chez la souris. Un sarcome probablement mélanique noté chez un animal, n'a pu être retrouvé dans sa descendance en dépit des croisements répétés entre animaux de cette lignée. L'apparition d'une tumeur représenterait donc, dans certains cas, d'après lui, *une variation, non pas germinale (mutation), mais purement somatique*.

2^o Sur leur mode de groupement et d'utilisation. — a) Objections diverses de certains pathologistes sur le caractère parfois insuffisant du diagnostic histologique, par exemple : entre tumeur épithéliales bénignes et malignes du foie qui sont groupées ensemble sans précisions sur leurs différences ou sur la présence de formes intermédiaires. En fait, ces lacunes sont certainement destinées à être comblées au fur et à mesure que Miss SLYE complète la série de ses mémoires.

b) D'autres, surtout parmi les cliniciens, contestent l'application à la pathologie humaine ; l'unité biologique des Ca. est actuellement trop bien établie pour qu'on puisse retenir l'objection.

3^o INTERPRÉTATION GÉNÉRALE. — *Objections des généticiens*. — La plupart acceptent difficilement que l'hérédité des tumeurs dépende exclusivement d'un caractère unique et surtout récessif. Discussion récente au Congrès de l'Association américaine du Cancer en 1928. Miss LYNCH et LITTLE considérant l'hérédité du Ca. mammaire comme dominante et limitée au sexe féminin, LITTLE et d'autres se montrant sceptiques sur la réalité de l'état d'immunité complète que Miss SLYE obtient après sélection prolongée. LITTLE a même proposé à Miss SLYE de faire un croisement entre des mâles de ses lignées résistantes et des femelles des lignées à tumeur de son propre élevage. Il considérerait comme très probable l'apparition des tumeurs spontanées dans la descendance. Malheureusement l'expérience ne paraît pas avoir été acceptée ou réalisée. Si l'opinion de LITTLE se vérifiait ce serait en effet un argument en faveur de la dominance. Miss SLYE a répondu par la publication de nouvelles chartes qui sont en faveur de la récessivité. Sans entrer dans les

controverses d'ordre théorique, indiquons simplement l'état actuel du problème et les diverses hypothèses en présence.

Interprétation

1^o Hypothèse d'un facteur unique

A) DOMINANT. — Elle expliquerait difficilement les tableaux généalogiques, du moins ceux de Miss SLYE, et en particulier les cas de Ca apparus brusquement dans une famille ou une lignée sans qu'on en trouve trace chez les parents (Obs. de cet ordre pour le neuro-épithéliome de la rétine). M^{me} DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA) lui est nettement défavorable ainsi que Miss SLYE.

LITTLE, au contraire, considère le facteur de prédisposition au cancer comme dominant ; toutefois, il s'agirait toujours d'individus hétérozygotes, les individus homozygotes étant, selon lui, éliminés par l'action d'un facteur létal associé.

BERNSTEIN abjecte à LITTLE que, dans cette hypothèse, la proportion des cancéreux chez les descendants issus de deux hétérozygotes prédisposés ne devrait pas dépasser 66, 70 %, c'est-à-dire le rapport mendélien de 2 cancéreux pour 1 non cancéreux. Or, cette proportion se trouve largement atteinte et même dépassée dans certaines lignées de LATHROP, de M^{me} DOBROWOLSKAIA-ZAWADSKAIA, etc.).

B) RÉCESSIF. — *Argument pour.* — L'extrême variabilité des antécédents cancéreux chez les malades (de 2 1/2 à 39 %) cadre précisément avec la latence bien connue des affections récessives pendant un nombre variable de générations. jusqu'à ce qu'un croisement avec un sujet récessif en permette brusquement l'efflorescence. D'où l'explication du fait paradoxal que les antécédents cancéreux sont parfois plus fréquents chez les sujets sains que chez les malades et l'interprétation facile de l'action de la sélection prolongée par laquelle Miss SLYE obtient à volonté l'augmentation des Ca (consan-

guinité ou inbreeding), sa diminution plus ou moins marquée (croisement avec des lignées étrangères et résistantes outbreeding) et ensuite sa réapparition.

Contre. — Dans certaines séries, la porportion respective des animaux sains et des Ca obtenus ne cadre pas toujours du moins au même degré que dans les séries favorables avec les proportions théoriques requises par la première loi de MENDEL. En fait, cette difficulté se retrouve pour toutes les études de génétique, même normale. Une objection plus sérieuse résulterait du fait que la descendance de deux parents morts de Ca reste complètement indemne de Ca. Ici l'étude des familles humaines aurait un grand intérêt (à la condition de retenir seulement les cas où les enfants sont nombreux dans la génération en apparence indemne). *Les praticiens peuvent sur ce point apporter des documents d'une grande valeur.*

2° *L'hypothèse des facteurs multiples*

Elle est aujourd'hui envisagée, à la fois par les généticiens (LITTLE, STRONG, MC DOWELL, LYNCH, DOBROWOLSKAIA-ZAWADZKAIA, etc.) et par des pathologistes (SAUER, WARTHIN). Nous résumons ci-dessous l'ensemble des faits qu'on peut invoquer en leur faveur :

a) la discordance (plus ou moins marquée suivant les lignées de souris), avec les proportions théoriques qu'on devrait retrouver avec un seul facteur.

b) le comportement différent de chaque type de tumeur dans son mode et sa fréquence d'apparition au cours des générations successives.

c) le fait que la localisation particulière ou anormale de certaines tumeurs peut être également héréditaire, par exemple les curieuses tumeurs mammaires hétérotopiques observées dans certaines lignées (R III) de l'élevage de M^{me} DOBROWOLSKAIA-ZAWADZKAIA à l'Institut du Radium).

d) la fréquence anormale d'un type néoplasique dans certaines lignées alors que les autres variétés de tumeurs y gardent leurs fréquence ou rareté habituelles (fréquence des sarcomes dans la lignée IV de M^{me} DOBROWOLSKAIA).

e) l'association assez fréquente (en particulier dans les familles humaines à cancers divers) de deux cancers prédominants, l'un chez l'homme, l'autre chez la femme (par exemple utérus et intestin dans une famille, ou sein et estomac dans une autre).

f) La diminution des néoplasmes dans certaines lignées, obtenue par certaines modifications physiopathologiques (par exemple l'ablation des ovaires empêche l'apparition des tumeurs mammaires).

g) La tendance (d'ailleurs plus marquée chez la souris que chez l'homme, en raison de la sélection) au développement sur un même sujet de tumeurs multiples de types distincts.

h) l'explication éventuelle par la 2^e loi de MENDEL (croisement de sujets différant par deux caractères : dihybridisme) d'une prédisposition au cancer, observée chez des frères, sœurs ou collatéraux, mais absente chez les ascendants. En effet, les formules montrent ici que la dissociation germinale des caractères héréditaires suivie de leur ségrégation, engendre chez tous les sujets de la 1^{re} génération *un type constitutionnel nouveau absolument distinct de celui de chacun des parents*. Ce phénotype, au lieu de se dissocier à la 2^e génération comme dans le monohybridisme, s'y retrouve à l'état stable dans la grande majorité des sujets.

CONCLUSIONS. — A la suite de PEYRON (*Précis des Tumeurs*), nous distinguerons trois groupes de faits, d'après l'importance décroissante de l'hérédité.

1^o Cas dans lequel la tumeur congénitale représente une mutation germinale (tumeurs des jumeaux en général et neuro-épithéliome rétinien). Le rôle du milieu, intérieur ou extérieur, restant ici nul, secondaire ou n'ayant pas le temps de s'exercer

2^o Tumeurs apparues chez des adultes, après action simultanée plus ou moins prolongée des influences diverses de l'hérédité ou du milieu. Ici figurent la plupart des tumeurs humaines à dominance habituelle : neuro-épithéliomes tardifs de la rétine, polypose cancéreuse du côlon, mélanomes naeviques dégénérés, tumeurs du sein, de la peau, etc. Nous avons noté, au contraire, chez la souris, le caractère récessif, sinon de toutes

les tumeurs, du moins de certaines variétés rares (foie, corps thyroïde, etc.). Cette discordance entre l'homme et la souris n'a peut-être pas autant d'importance qu'on pourrait le supposer, car la génétique nous montre de nombreuses exceptions à la loi de dominance pour un cas donné, ainsi que des exemples divers de caractères morphologiques, tératologiques ou pathologiques, suivant les espèces on encore dans la même, sont tantôt dominants tantôt récessifs.

3^o Action du milieu prédominante ou exclusive. C'est le cas des cancers d'origine physique (ray. X., radium) chimique (goudron, arsenic, rayons X) ou parasitaire, qu'on peut réaliser grâce à des actions puissantes ou prolongées, même chez des animaux de lignées pauvres en tumeurs spontanées.

Les trois affections diathésiques : neurofibromatose, sclérose tubéreuse et angiomatose kystique pourraient figurer dans un groupe intermédiaire entre les deux premiers. En effet, malgré le caractère congénital des lésions, leurs symptômes n'apparaissent parfois que dans l'enfance, ou même après la puberté. La transformation maligne reste toujours rare et plutôt tardive. La malformation simple peut ici constituer seule le tableau clinique pendant de longues années et même toute la vie.

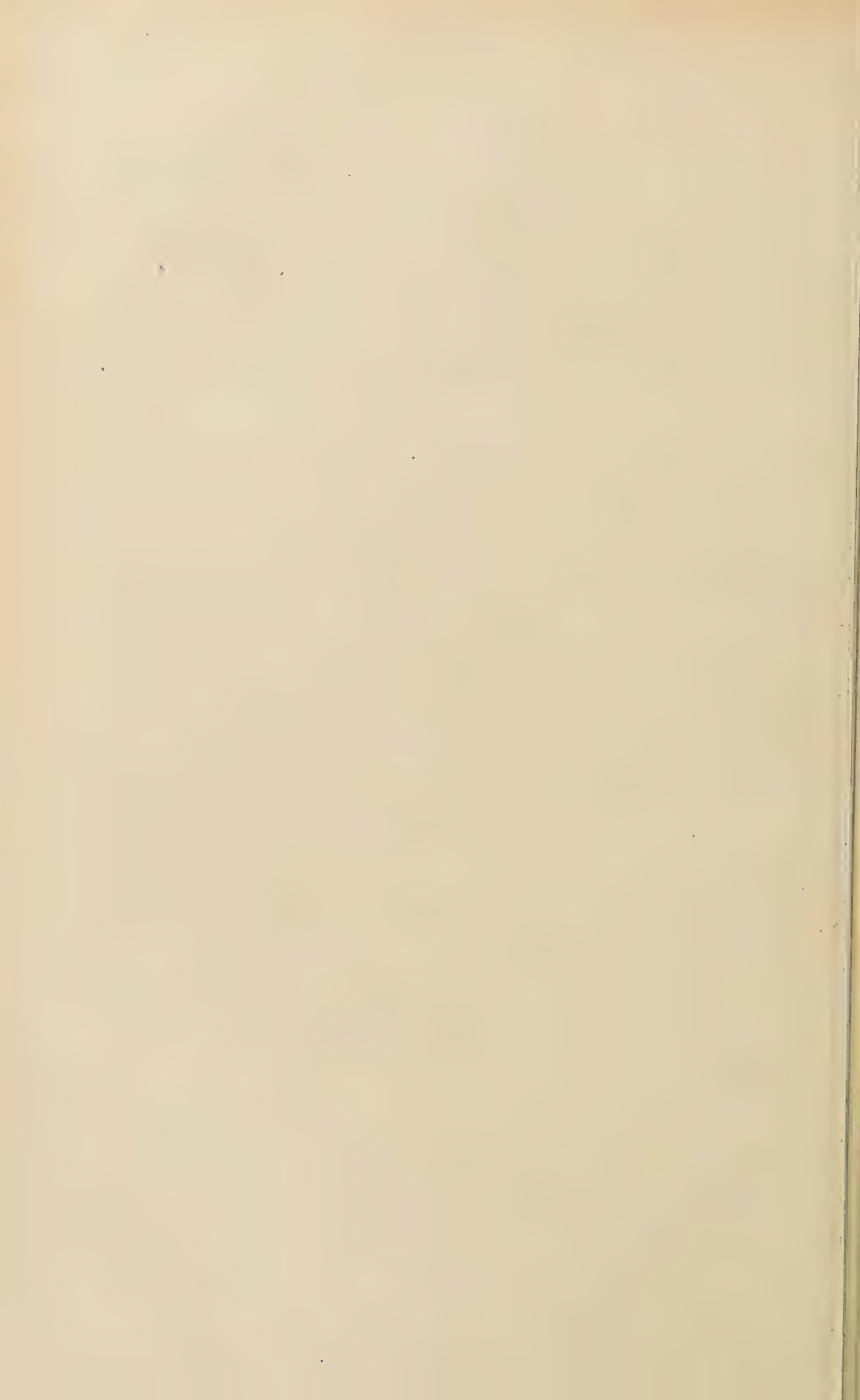
En résumé, la doctrine de l'hérédité s'appuie actuellement sur un ensemble de faits trop considérables pour qu'on puisse la contester. Mais il faut écarter les opinions trop exclusives ou dogmatiques qui ont été émises, aussi bien par ses adversaires (BORREL) que par certains de ses partisans (par exemple SCOTT WARTHIN). Ce dernier avait souvent exagéré le rôle du facteur héréditaire, qui, en réalité, n'élimine nullement le rôle des facteurs exogènes.

Toutefois, il nous paraît évident que les affections nerveuses, à la fois dysembryoplasiques et néoplasiques que nous avons pu comparer dans notre étude, ne sont guère favorables à la doctrine de l'origine infectieuse. Celle-ci ne saurait être invoquée pour les malformations initiales, et on voit mal sur quel stade secondaire un virus cancérigène pourrait porter son action, la transformation maligne ne paraissant pas correspondre à un processus nouveau ou distinct.

Il reste maintenant à envisager la grosse question de la pro-

phylaxie et de l'eugénique. Nombreux sont les médecins et parfois même les cancérologues spécialisés) qui, dans des tracts de vulgarisation, des articles ou des traités, ont préféré se taire sur la notion de l'hérédité et ses conséquences ou même la contester, en affirmant que les descendants des cancéreux ne sont pas plus exposés que d'autres. Il est incontestable que, pour les tumeurs humaines les plus fréquentes (sein, utérus, peau, sarcomes en général) on peut et on doit souligner le caractère virtuel ou inconstant de l'action des facteurs héréditaires en même temps que l'importance des facteurs acquis et l'efficacité de l'hygiène préventive. Au contraire, pour nos tumeurs nerveuses, comme pour celles de la rétine, on doit, tout en soulignant leur rareté, reconnaître leur caractère souvent héréditaire. Toutefois, aussi bien pour les tumeurs habituelles que pour les précédentes, on ne peut encore apporter, en ce qui concerne le mariage, des formules ou des conclusions précises tant que le nombre et le mode d'action des facteurs n'auront pas été définitivement établis pour chaque cas particulier. Et pour le neuro-épithéliome rétinien lui-même, une récente enquête hollandaise, que nous avons signalée plus haut, conteste que les frères et sœurs, ou collatéraux soient particulièrement exposés.

Miss SLYE considère que les personnes cultivées doivent être instruites de la possibilité de restreindre les chances d'apparition du cancer en évitant des unions entre familles également prédisposées (récessifs, selon sa doctrine). Des trois affections nerveuses envisagées ici, la sclérose tubéreuse est certainement celle qui appelle la prophylaxie la plus énergique, moins par ses tumeurs que par les troubles mentaux (épilepsie) et l'arrêt du développement des enfants qui sont frappés en grand nombre dans chaque famille.



LIVRE V

CHAPITRE PREMIER

PATHOLOGIE COMPARÉE

L'existence de la neurofibromatose chez les mammifères domestiques est aujourd'hui bien établie. Les bovidés montrent une prédisposition particulière. Aussi les premières observations ont-elles été faites chez les vaches. Elles sont dues à COLIN, 1861, qui trouva dans un cas la série de lésions suivantes : volumineuse tumeur (2 kgs 1/2) recouvrant le corps et les parties latérales des vertèbres lombaires. Innombrables nodules sur le sympathique (au niveau du cou, du thorax et de l'abdomen). Sur le plexus brachial, les racines rachidiennes, le pneumo-gastrique, l'hypoglosse et le trijumeau.

Depuis, de nombreuses études ont été apportées parmi lesquelles nous citerons seulement les plus importantes.

A) BOVIDÉS : MOROT, 30 observations (1888).

SCHLEGEL. — 19 observations, montrant des lésions surtout marquées dans le plexus axillaire (10 cas, dont 3 bilatéraux) et dans les plexus cardiaques (3 cas), avec d'autres, moins fréquentes dans les plexus splénique, hépatique, gastrique, lombo-aortique et le ganglion cervical inférieur.

BOSSERT. — 4 cas. L'auteur n'observant pas de fibres nerveuses décrit l'origine conjonctive.

ZUCCHINI. — 3 cas, 2 du plexus cardiaque et 1 du plexus solaire.

PETERS. — 5 cas dans le plexus cardiaque. Il reconnaît les fibres nerveuses, mais ne peut préciser si le point de départ est dans les filets du sympathique ou ceux du pneumo-gastrique.

FELDUS décrit comme fibrome une tumeur du volume du poing observée chez la vache et provenant du nerf intercostal ou du sympathique. Elle renfermait des cellules nerveuses, ce qui indiquerait plutôt son origine aux dépens du ganglion sympathique (ganglio-neurome).

RAVENNA (1914). — Dans cette importante monographie, qui fait suite à celle de CASPER (1907), le pathologiste italien apporte la première étude histologique complète de ces lésions animales. Il admet l'origine de la néoformation aux dépens du tissu conjonctif de l'endonevre.

Il a observé en particulier d'innombrables nodules bi-latéraux dans le plexus brachial avec métastases dans la rate.

CLARENBURG et HAARNAGHL étudient les néo-formations au niveau de l'épicarde.

ZIETZMANN étudie deux cas du plexus brachial.

En résumé, les documents aujourd'hui très nombreux provenant d'autopsies complètes de bovidés établissent les homologues des lésions avec celles de la pathologie humaine en ce qui concerne, du moins, les tumeurs des plexus et troncs nerveux.

Elles se développent sur les animaux adultes (à partir de 10 ans) le bœuf est beaucoup plus rarement atteint que la vache. Le nombre des nodules peut être considérable,

Par exemple : MOROT a pu en compter 1315 à la partie antérieure du corps, sur une vache de 15 ans. Elles étaient réparties comme suit : 134 à la base du cœur et sur ses gros troncs ; 22 à la base de la langue et sur le larynx, 358 sur le plexus brachial, 811 sur les parois thoraciques (racine, nerfs intercostaux, etc.). Les cas de cet ordre sont naturellement exceptionnels, et sur ses 30 autopsies, MOROT en signale 2 où le nombre des nodules dépassait 120, 2 avec plus de 100, 2 avec plus de 80. Dans les autres le nombre n'allait pas ordinairement au delà de 20.

Les localisations les plus fréquentes seraient celles du plexus brachial, viendraient ensuite le cœur et l'œsophage. La variété racémeuse, rappelant celle de la pathologie humaine s'observe

de préférence à la base du cœur. Elle est souvent méconnue cliniquement en raison de l'état général resté excellent et, même à l'autopsie, les lésions peuvent échapper en raison de l'infiltration adipeuse.

Ordinairement, les cordons néoplasiques se reconnaissent grâce à un aspect vitreux et transparent qui tranche sur le fond opaque et blanchâtre du tissu graisseux.

MONTPELLIER a fait au laboratoire PEYRON, l'étude histologique d'un de ces cas intéressants du plexus cardiaque (*Bull. Ass. du Cancer*, 1928, p. 169). Mais, d'une façon générale, les histo-pathologistes vétérinaires n'ont pas encore appliqué à l'Étude de leurs documents les données de MASSON exposées au livre. II.

B) CHEVAL. — L'affection est beaucoup moins fréquente. Notons les cas de :

THOMASSEN. — Plexus sacré.

BOSSERT. — Plexus gastriques, hépatiques et spléniques.

LEISERING. — Queue de Cheval, nodules multiples.

C) CHIEN. — Lésions également rares. On connaît les cas de FELDTHUS (tumeurs des racines médullaires), de BUSSE (cœur), de CADIOT. Ce dernier offre un intérêt spécial, il décrit en effet comme fibrome cutané à nodules multiples, un cas représentant vraisemblablement une neurofibromatose. Ce sont précisément les cas de tumeurs cutanées ou sous-cutanées qu'il faut désormais rechercher en vue des homologies avec les lésions humaines.

On peut conclure de cet exposé que la concordance entre les lésions humaines et animales est bien établie en ce qui concerne les plexus et troncs nerveux et les racines rachidiennes, mais il reste à expliquer la rareté des tumeurs cutanées de même que celle des localisations sur le névraxe ou les méninges.

L'absence ou la rareté des lésions pigmentaires pourrait s'expliquer plus facilement.

On se rapportera pour l'Étude détaillée et la Bibliographie aux mémoires de DRIEUX (Labor. PEYRON) qui seront publiés en octobre-novembre 1936. (*Société de Pathologie comparée et Académie Vétérinaire*).

CHAPITRE II

L'ORIGINE ET LA NATURE DES LÉSIONS, LEURS LIENS GÉNÉTIQUES AVEC LES AUTRES MALFORMATIONS DU SYSTÈME NERVEUX

I. — L'ensemble des données que nous venons d'exposer établit avec évidence qu'il s'agit d'une malformation d'origine congénitale, quelle que soit la période à laquelle elle se manifeste, anatomiquement ou cliniquement. Les cas précoces, chez le fœtus, sont rares : l'apparition dès la naissance est déjà plus fréquente ; les cas retardés, chez l'adulte, correspondent seulement à une évolution plus lente du processus.

Le caractère précoce, fœtal et même embryonnaire de la malformation est confirmé par deux faits importants : *a) rapports avec un trouble nécessairement précoce dans la topographie ou les évolutions cellulaires de la crête neurale.*

En effet, une lésion tardive de l'enfance, ou même de la fin de la vie fœtale, ne saurait expliquer les localisations régionales telles que celles de la zone du trijumeau (cas de BRUNS chez deux frères, névromes plexiformes temporo-orbitaires).

b) Coexistence d'autres malformations héréditaires ou non, dans les divers appareils (ectopie, polythélie, prognathisme, asymétrie crânienne, palais ogival, hypoplasie partielle et déformation de certains os, exostoses, absence d'un rein ou du côlon, utérus bicorne, etc.). Certaines observations, en particulier dans la littérature anglaise et américaine viennent d'attirer l'attention sur l'association ou les affinités éventuelles de la neurofibromatose avec les deux syndromes suivants :

1^o *Syndrome de Leschke*, arrêt ou ralentissement du développement physique et intellectuel, troubles du métabolisme,

atrophie génitale ou eunuchoidisme, adynamie, hypotension, obésité de type variable.

2° *Syndromé de Laurence, Moin et Bnedl.*

Depuis sa première description par LAURENCE et MOON, en 1866, les études de BIEDL, 1922 et d'une série d'auteurs ont porté, à une centaine le nombre de cas jusqu'ici reconnus. Dans leur récente revue de la question, REILLY et LISSER (*Endocrinology*, t. XVI, 337, 1932) lui décrivent : 6 symptômes cardinaux : obésité, arrêt de développement intellectuel, dystrophie génitale, polydactylie, rétinite pigmentaire, apparition familiale. Mais 1/3 seulement des sujets atteints présentent simultanément les 6 caractères.

CLAY (*Trans. Am. Ophth. Soc.*, 274, 1933) vient de préciser le caractère des lésions rétiniennes.

COCKAYNE, KRESTIN et SORSLEY (*Quart. J. Med.*, 3, p. 93, 1935), considèrent comme presque constante l'association de l'obésité, de la déficience psychique et des lésions rétiniennes. Récemment, MOLITSCH, GLADEN et PIGOTT (*Endocrinology*, nov. 1935) ont apporté un cas familial dans lequel l'affection avait frappé 3 frères, chacun d'eux présentait la polydactylie et l'arriération mentale et un ou plusieurs des autres symptômes.

On a abandonné actuellement l'hypothèse de l'origine hypophysaire du syndrome et on le rattache plutôt à un trouble du développement du cerveau intéressant le mésencéphale, selon BIEDL, et le prosencéphale selon ORNSTEEN. Ce dernier vient d'observer 3 cas dans la même famille (*Am. J. Med. Sc.*, 1932, p. 256, t. 183).

II. — Pour pouvoir pousser plus loin l'interprétation des lésions, il est indispensable de comparer leur évolution anatomo-clinique avec celle des deux autres malformations de caractère également néoplasique qui frappent le système nerveux ; la sclérose tubéreuse d'une part, l'angiomatose kystique de l'autre. Les caractères de la première ont été déjà résumés au livre III, nous allons exposer brièvement ceux de la seconde. Son étude s'est ouverte avec la publication de LINDAU (1926) qui, étudiant les kystes du cervelet, montra le premier qu'ils résultaient sim-

plement d'angiomes sanguins congénitaux et qu'on observait en même temps, dans un cinquième des cas, l'angiomatose de la rétine (maladie de von HIPPEL). Il notait, en même temps, l'existence des lésions épithéliales kystiques ou de tumeurs dans d'autres organes (pancréas, rein, foie, surrénales). Il soulignait aussi que ces lésions angiomateuses étaient assez faciles à observer sur le cervelet, rares dans la moelle et exceptionnelles dans le cerveau. En 1928, CUSHING et BAILEY, avec de nombreux documents cliniques et opératoires, reprenaient la question. Ils attribuent, comme LINDAU, l'origine des tumeurs à une dysembryoplasie du mésenchyme vasculaire. La première partie de leur travail est une étude des malformations simples, télé-angiectasies, angiomes veineux ou artério-veineux. Ils étudient ensuite, sous le nom d'hémangioblastomes les tumeurs qui en sont issues secondairement. Ils notent que, si ces tumeurs malignes s'observent presque exclusivement dans le cervelet, les angiomes restent beaucoup plus fréquents dans le cerveau et sont souvent associés à un naevus vasculaire cutané dans le territoire du trijumeau.

En France, l'affection a été l'objet d'une série d'études, les unes portant sur l'angiomatose cérébrale (ROUSSY et OBERLING, 7 cas), les autres sur celle de la rétine (MAWAS, BERGER et VALLÉE, etc.). A l'étranger, il faut citer les mémoires de ROCHAT, SCHIFF et WERTHEIMER, BALLANTYNE, LESLIE, PATON, NOBLE et GREENFIELD, CUSHING et BAILEY (monographie 1928), WOHLWILL et SCHUBACH, MOLLER, KUF, KNODEL, et surtout ROULET dont l'excellente étude, faite à l'Institut anatomopathologique de Berlin, a été publiée en français dans la *Revue Médicale de la Suisse romande* (25 juillet 1932).

On peut dire que, jusqu'à l'étude fondamentale de LINDAU, les cas étaient restés isolés et plutôt considérés comme de simples curiosités. L'auteur suédois établit que les kystes, dans le cervelet comme dans la rétine, n'avaient pas de paroi propre, et provenaient de modifications secondaires du tissu angiomateux.

Ainsi constitués, ces angiomes cérébelleux offrent une structure un peu différente de celle des angiomes habituels développés dans les autres parties du corps. Néanmoins, CUSHING et BAILEY, comme LINDAU, admettent l'origine endothéliale

uniforme des trois variétés anatomo-cliniques qu'ils distinguent dans leur importante monographie : angiomes caverneux, capillaires et cellulaires. Par contre, de nombreux auteurs, à la suite de ROUSSY et OBERLING, distinguent de l'angiomatose du type caverneux banal, une angiomatose de type réticulo-endothélial.

En somme, le désaccord persiste, sinon sur la structure, du moins sur l'origine et la signification des éléments cellulaires, aussi bien pour les lésions du cerveau que pour celles de la rétine. La conception primitive de LINDAU, considérant l'angiomatose cérébelleuse comme primitive et la gliomatose comme secondaire, est contestée par MELLER et MARBURG qui croient, au contraire, que cette dernière domine le processus. BAILEY, après l'examen des préparations de ces derniers auteurs, arrive à une conclusion diamétralement opposée et maintient l'origine endothéliale. ROUSSY et OBERLING ne soutiennent plus aussi nettement l'hypothèse d'une néoformation exclusivement endothéliale.

Pour la rétine, on retrouve les mêmes conceptions divergentes.

1^o La majorité des auteurs (VON HIPPEL, CZERMAK, etc.) admettent un hémangiome avec prolifération gliales purement secondaires ; COLLINS, dans ses premières recherches, avait parlé d'un naevus capillaire.

2^o BRANDT considère le processus comme plus nettement néoplasique. Ce serait un endothéliome offrant par places des dispositions sarcomateuses ; mais on sait que les angiomes simples peuvent offrir ces apparences. L'opinion de BRANDT est restée isolée.

3) Pour MELLER et pour GUZMANN, il s'agit d'une gliose primitive avec néoformations vasculaires secondaires. Mais la plupart des études histopathologiques soulignent, au contraire, que les *proliférations névrogliques s'observent exclusivement sur les yeux énucléés tardivement*. Toutefois MULLER, dans son étude récente avec MARBURG, maintient son opinion et adopte le terme de glioblastome téléangiectasique de la rétine.

4) D'autres auteurs croient pouvoir résoudre la difficulté en

admettant une néoformation de caractère mixte (angio-gliomatose) intéressant simultanément les deux tissus.

La prédisposition héréditaire

Elle s'observe, selon LINDAU, dans 1/5 des cas. Le nombre des cas familiaux jusqu'ici publiés, est beaucoup plus faible que dans la maladie de Recklinghausen et la sclérose tubéreuse. Suivant les cas, la rétine et le cerveau sont atteints séparément ou simultanément.

MOLLER (1929) a donné un arbre généalogique portant sur 3 générations. On y trouve, à la 2^e génération, deux fils sur 3 morts de tumeurs du cervelet et une des deux filles présentant à la fois des lésions cérébelleuses et rétiniennes. A la 3^e génération, deux des trois enfants d'un des malades précédents sont morts, également atteints, à 28 et 24 ans. Le professeur THOMSON auquel ce cas familial a été soumis, avait envisagé ici une hérédité dominante, liée à un seul facteur.

Dans la famille étudiée par ROCHAT (1927), on trouve au minimum trois frères atteints. A la 3^e génération, le fils d'une sœur des précédents a des lésions rétiniennes bilatérales.

HARTMANN (1931) SOURDILLE et M^{lle} RAPPOPORT (*Thèse* Paris, 1934), viennent d'étudier récemment un cas héréditaire.

Il faut souligner, comme dans la sclérose tubéreuse, l'existence de lésions congénitales dans les viscères. Ici, c'est l'adénome kystique du pancréas. A BERBLINGER revient le mérite d'avoir noté le premier la coïncidence avec des tumeurs cérébrales kystiques, qui ne pouvait pas être attribuée au hasard. D'autre part, LINDAU note la coexistence de lésions rénales (dans 10 cas, kystes simples et dans 6, tumeurs du type hypernéphrome). Ces dernières posent même parfois des problèmes difficiles et BRANDT ayant rencontré dans un cas des tumeurs multiples dans le cerveau et dans les os, les considère comme des métastases de la tumeur bilatérale des reins.

En résumé, nous retrouvons dans l'angiomatose kystique, comme dans la sclérose tubéreuse, mais à un moindre degré, toutefois, l'extension de la diathèse néoplasique à certains appareils.

La dysembryoplasie du pancréas et des reins, traduit vraisemblablement ici, de la même façon que la sclérose tubéreuse, un trouble fonctionnel précoce du système nerveux.

Un pathologiste hollandais, Van der HOEVE, a proposé de réunir les trois maladies de RECKLINGHAUSEN, de BOURNEVILLE, et de LINDAU-HIPPEL sous le terme général de phacomatose, du mot grec *phacos*, dont la signification est la même que celle du mot latin *naevus*.

Il faut, dit cet auteur, garder le nom de *nævus* pour l'affection typique de la peau et peut-être des muqueuses superficielles. Mais il n'est pas raisonnable de parler *nævus* de l'iris, du système nerveux, de la rétine, etc., parce que ce ne sont que des taches auxquelles il manque la cellule typique. Ainsi nous voulons exprimer par le mot *phacos* une tache plus ou moins élevée d'origine congénitale familiale et héréditaire. Quand le *phacos* grandit et devient une tuméfaction, on peut parler d'un *phakome* ; si c'est une véritable tumeur, on peut le distinguer selon la nature de la tumeur et par exemple parler d'un *adénophakome*, d'un *fibrophakome*, etc. Alors on peut appeler dans ces affections chaque anomalie de la peau comme les *nævi*, la peau de chagrin, les taches café au lait, etc., *phacos* tandis que les *nævi* sont seulement ceux d'entre eux qui montrent histologiquement les cellules *næviques* ». Les syndromes qui sont composés des *phacos* et des *phakomes* peuvent être appelés *phakomatoses* et pour les distinguer l'un de l'autre on peut ajouter le nom de l'auteur qui a fait la première publication de ce syndrome ou qui l'a construit de sorte que dans le cas en question nous pouvons parler de *phakomatose* de Bourneville, *phakomatose* de Recklinghausen, *phakomatose* de Lindau-Hippel.

De cette façon nous avons constaté que ces syndromes appartiennent au même groupe mais qu'ils sont différents l'un de l'autre et qu'ils sont, comme les *naevi*, d'origine congénitale hérédo-familiale en un mot que ce sont des affections *naeviques*.

Dans chaque *phakomatose* on peut décrire les symptômes séparément en ajoutant le nom du tissu dont elles proviennent et l'endroit où elles sont trouvées, par exemple : *adénophacoma mammae*, *angiophakoma* du cervelet ou de la rétine, *rhabdomyophakome* du cœur, *neurocyto-phakome* du la rétine ou de la pupille, *neurofibrophakome* du nerf acoustique, *angio*, *fibro-lipophakome* du rein, tandis que l'adénome sébacé devient *phacomatosis cutis faciei* et les différentes espèces d'adénomes sébacés, *fibrophacoma cutis faciei*, *angio adenophacoma faciei*, etc....

Les progrès de l'histopathologie, de la tératologie expérimentale et de la pathologie comparée permettront seuls d'apprécier dans l'avenir la valeur de cette conception uniciste.

Pour l'instant, il faut se borner à constater que si la neurofibromatose se retrouve parfois dans la sclérose tubéreuse, elle n'a pas encore été signalée spécialement dans l'angiomatose. D'une façon générale, dans chacune de ces trois affections, la nature congénitale et le caractère, parfois héréditaire, des lésions n'excluent pas complètement le rôle des facteurs exogènes ou endogènes dans l'évolution secondaire et même dans la localisation des lésions. Il convient de noter à propos de la neurofibromatose, le rôle joué dans les poussées fréquentes d'accroissements comme dans la régression (exceptionnelle) par les variations physiologiques de l'organisme (puberté, ménopause) ainsi que par les états pathologiques, par exemple le développement ou l'extirpation d'une tumeur dans la sphère génitale (kyste de l'ovaire) ou encore les processus toxi-infectieux.

Un des pathologistes dont l'opinion fait ici autorité, le professeur HARBITZ, déclare n'avoir pas retrouvé dans la littérature de cas de guérison spontanée. On a simplement observé là des cas de régression partielle ou temporaire. Toutefois, il donne un cas personnel, (1909) paraissant bien établir la guérison spontanée.

Mais si la malformation est évidente, les divergences persistent, en ce qui concerne sa nature, son origine et sa terminologie.

De nombreux auteurs, en particulier ORZECOWSKI et NOWICKI, BIELSCHOWSKI, considèrent les deux maladies de RECKLINGHAUSEN et de BOURNEVILLE comme de simples localisations ou variétés topographiques d'un même processus qu'on peut appeler gliomatose ou neuromatose périphérique dans le premier cas et centrale dans le second. Pour BIEHL, la première est un naevus au sens large du terme. Nous avons vu que Van der Hoeve préfère le terme de phacomatose en y englobant également la seconde ainsi que la maladie de V. HIPPEL-LINDAU-MEIROWSKI et EHLMANN qui soulignent la nature héréditaire, considèrent les divers troubles dystrophiques comme secondaires à l'accroissement des tumeurs. Pour PICK, la dysem-

bryoplasie déborde largement les ébauches du système nerveux central et périphérique. Par contre, ANGELI et MICHAEL envisageraient volontiers l'origine endocrine sympathique du processus primitif.

La période, à laquelle se constitue la malformation, ainsi que la nature des éléments cellulaires affectés constituent les points fondamentaux du problème.

La plupart des auteurs ont développé l'hypothèse simple, mais en fait, inexacte, d'un trouble général du développement intéressant l'ensemble de l'ectoderme, c'est-à-dire la totalité des ébauches cutanées et nerveuses. C'est le cas, en particulier, de FEINDEL, de FISCHER, etc. En réalité, les divers complexes embryonnaires intéressés dans la neurofibromatose sont exclusivement et accessoirement ceux de la plaque neurale médiane, et ceux des crêtes neurales (en y ajoutant peut-être des placodes, surtout pour l'acoustique).

Ainsi restreint, ce cadre suffit, avec ses développements secondaires, à enclore l'ensemble des localisations habituelles de la neurofibromatose, y compris les lésions isolées ou spéciales : mélanoses et mélanomes cutanés (neuro-naevi) ; cutis verticis gyrata : mélanose, naevi et tumeurs oculaires, nevromes et, peut-être même, tumeurs argentaffines de l'intestin, selon la conception de MASSON d'une placode endodermique intestinale.

En ce qui concerne la nature des éléments cellulaires atteints, plusieurs points importants sont déjà acquis.

1^o La coexistence de neurofibromatose périphérique et centrale et, en particulier, leur association familiale ou héréditaire, (par exemple, cas de STRUWE et STEUER, d'HARBITZ) constitue une objection importante (et dont on n'a pas tenu compte) contre la doctrine de certains auteurs, MALLORY et PENFIELD qui soutiennent encore que les tumeurs de la neurofibromatose proviennent des fibroblastes et non des cellules de Schwann. Il est relativement facile, en effet, d'expliquer une dysembryoplasie ou une hyperplasie intéressant à la fois la glie périphérique ou schwannienne et la glie centrale, tandis qu'il est plus malaisé d'interpréter une prolifération simultanée de la glie centrale et des fibroblastes des nerfs périphériques (périnèvre). La notion de la crête neurale éclaire seule la question.

En effet, nous savons aujourd'hui qu'une malformation héréditaire ou mutation (variation discontinue ou germinale qu'on oppose à la variation continue ou individuelle, non héréditaire) requiert l'existence préalable d'un substratum embryologique normal.

C'est sur ce dernier que s'exerce l'action des facteurs chromosomiques ; par exemple pour les kystes et fistules de la région médiane du cou, c'est le canal thyroéglasse, ébauche constante, mais temporaire ; pour les kystes et fistules latéraux du cou, c'est le sinus cervical, ébauche également normale, mais temporaire.

Les données et documents embryologiques apportés par PEYRON dans ces deux questions sont exposées dans les études suivantes :

RÉMY-NÉRIS (kyste et fistule médians, thèse Paris, 1929).

MOATTI (kystes et fistules latéraux, thèse Paris, 1929).

Et ROSSANO (les kystes et fistules latéraux et le problème de leur origine, monographie 11 du laboratoire PEYRON, 1932, Le François, éditeur).

Pour les cas d'appendice caudal chez l'homme, c'est l'appendice caudal temporaire de l'embryon humain.

Pour certains kystes pelviens ou pré-coccygiens on peut également incriminer les vestiges de l'intestin post-anal, étudiés par PEYRON (*Bull. Ass. Cancer*, novembre 1928).

Dans la question qui nous occupe, le substratum est manifestement représenté par la crête neurale. Le polymorphisme des manifestations de la neurofibromatose, leur caractère spécial, à la fois dysembryoplasique et néoplasique, trouvent leur explication dans les caractères même de cette ébauche : en particulier, son apparition précoce, sa longue étendue correspondant à la totalité de la tête et du tronc, ses rapports avec la placode auditive engendrant l'oreille interne, la différenciation distincte des nombreuses lignées qui en sont issues, ectomésenchyme, méningoblastes des méninges molles, glie schwannienne, cellules nerveuses des ganglions rachidiens et sympathiques, assise pigmentaire et trophique de la choroïde, terminaisons nerveuses des corpuscules sensoriels du système nerveux périphérique et peut-être même mélanoblastes de l'assise génératrice de l'épiderme selon MASSON.

YAKOVLEV et GUTHRIE, dont certains auteurs se sont manifestement inspirés sans citer leur étude fondamentale, ont été, selon nous, les premiers à soupçonner d'après la topographie des lésions neuro-cutanées, que la malformation devait être contemporaine du stade précoce des bourrelets et replis médullaires, qui est bien antérieur à la fermeture du tube neural.

Mais, ces deux auteurs, neurologistes et psychiatres n'ont pas soupçonné, faute peut-être de connaissances précises sur cette question spéciale, l'intérêt des données relatives à l'embryologie topographique, expérimentale, ou tératologique de la crête dont A. PEYRON nous a montré, dans le cas particulier, toute l'importance.

2^o La présence des hyperplasies et tumeurs pigmentaires (taches simples, naevi, mélanomes) constitue également un argument contre l'origine conjonctive banale et s'explique, au contraire, dans la conception uniciste de MASSON. Elle contredit également, notons-le en passant, l'opinion soutenue par certains auteurs, en particulier BORREL, qui considère le système pigmentaire comme un tissu mésenchymateux ou même un feuillet spécial.

3^o L'hypothèse autrefois envisagée pour la sclérose tubéreuse d'un processus post-inflammatoire ou cicatriciel ne peut davantage être retenue ici, pas plus que dans l'angiomatose kystique.

On peut dire que dans les trois affections, l'histogenèse des tumeurs qui viennent les compliquer, est relativement plus simple et plus facile à élucider que celle de la malformation initiale. Le problème se pose de façons très différentes suivant les cas :

a) lorsqu'il s'agit d'éléments différenciés arrivés à une phase en quelque sorte terminale, l'identification générale, à défaut de l'interprétation est facile. C'est le cas pour les mélanoblastes et mélanophores des taches et naevi pigmentaires ;

b) les difficultés sont plus grandes pour reconnaître les éléments schwanniens à l'état fruste ou atypique, qui se rencontrent

dans les neuro-naevi, le cutis verticis gyrata, ou même, éventuellement, le naevus de Pringle, (pour ce dernier, la description succincte de BIELSCHOWSKI devra être vérifiée).

c) Elles sont également marquées lorsqu'il s'agit de certaines malformations spéciales, comme, par exemple, celles du blastème rénal dans la sclérose tubéreuse (étude récente de FERIZ).

Ici, l'évolution normale du blastème restant incomplète et irrégulière, sa prolifération conduit à des zones polymorphes d'éléments conjonctifs, musculaires et vasculaires.

d) Dans les nodules cérébraux de la sclérose tubéreuse, dans ceux plus rares de la neurofibromatose, comme dans les microkystes cérébraux et rétinien de l'angiomatose, les dispositions topographiques et même histologiques des zones malformées sont aujourd'hui assez bien connues. Les difficultés de l'interprétation persistent sur les points suivants : 1) liens génétiques éventuels des éléments des deux lignées glio-épendymaire et neuroblastique, issues toutes les deux d'une même souche neuro-épithéliale ou médulloblastique ;

2) Période exacte, de la vie intra-utérine durant laquelle débute l'évolution tératologique ;

3) Nature du facteur pathologique qui en est la cause déterminante ou occasionnelle.

L'étude récemment apportée sur les malformations du cerveau par GLOBUS, dans la *Cytologie du système nerveux de Penfield* (t. III, 1932) est très complète en ce qui concerne la sclérose tubéreuse et elle montre bien la position des problèmes à résoudre. Il est regrettable que la neurofibromatose et l'angiomatose n'y aient pas été étudiées de la même façon. Pour les trois affections, l'étude des stades précoces intra-utérins des lésions permettra seule de résoudre les questions en suspens. Il faudra, d'autre part, tenir compte de la notion de l'organisateur, récemment introduite dans l'embryologie expérimentale par SPEEMAN et qui semble être appelée, dans le système nerveux comme ailleurs, à modifier, dans divers points, les doctrines de la tératologie générale. Les modes d'action et de propagation de l'organisateur, aux stades précoces du développement, rappellent par certains points les actions hormoniques, et par d'autres celles des virus.

Il nous reste maintenant à envisager, parce qu'il touche à la fois aux conclusions de notre étude et à son titre, le problème des diathèses. Nous allons voir que cette question, si longtemps discutée, se trouve entièrement rénovée en ce qui concerne la neurofibromatose, par le rapprochement des données de la génétique et de celles de l'embryologie générale ; la conception uniciste de MASSON sur la glie périphérique et ses dérivés leur apportant à la fois des hypothèses de travail et les moyens de contrôle.

La nature de la diathèse en cancérologie

Nous devons, sur ce point, exposer quelques considérations générales. Le mot grec *diathesis* correspond au verbe *diatenumi* (je dispose, je constitue) ; les termes latins correspondants sont : *dispositio* ou *habitus*. LITTRÉ (*Dict. de Médec.*, 1878) s'exprime comme suit : « *La diathèse est une disposition générale de l'organisme en vertu de laquelle un individu est atteint de plusieurs affections locales de même nature. Le mot diathèse a été formé par les anciens pour désigner l'état général, la constitution, la disposition intime du corps variant d'un individu à l'autre, aussi bien en santé qu'en maladie ; il indiquait un mode particulier de santé ou de maladie.* »

Pour HIPPOCRATE, l'état de santé est une diathèse, l'état de maladie une autre, et il y a différentes espèces de diathèses de santé suivant la prédominance de telle ou telle humeur. En pathologie, le terme perdant son sens étymologique initial a été utilisé :

« Pour désigner la disposition intime générale déterminée peu à peu par la cause pathologique et par l'affection » (LITTRÉ, *id.*).

C'est ainsi qu'on a envisagé les diathèses purulente, syphilitique, scrofuleuse, cancéreuse, etc. Dans l'article du dictionnaire Dechambre, rédigé par le professeur GRASSET de Montpellier, on retrouve un exposé très intéressant de la doctrine montpelliéraine (1884) rajeunie et rénovée dès cette époque, par le mouvement d'études modernes sur la médecine humorale. Nous lui empruntons la série des passages suivants :

« Cette rénovation de la diathèse au milieu de ceux qui la dédaignaient naguère, dit-il, a été si remarquable et si triomphante que bien des gens ont cru que c'était une véritable nouveauté, une découverte. Que de médecins, n'allant pas au fond des choses, qui croient que VERNEUIL a inventé les diathèses (ou protopathies constitutionnelles) et leur influence sur les maladies chirurgicales ».

GRASSET adopte la conception qui tend à confondre la diathèse avec l'affection, et il écarte la série des définitions proposées par divers auteurs qui voient simplement dans la diathèse une prédisposition.

« C'est surtout, dit-il, CHOMEL qui a contribué à répandre cette confusion regrettable entre la diathèse et la prédisposition. Pour lui, la diathèse est une disposition, en vertu de laquelle plusieurs organes ou plusieurs points de l'économie sont, à la fois ou successivement, le siège d'affections spontanées dans leur développement et identiques dans leur nature, lors même qu'elles se présentent sous des apparences diverses.

Selon GRASSET, au contraire, « ce n'est pas l'idée de GALIEN, comme on l'a dit ».

« Pour GALIEN et tous ceux qui l'ont suivi la diathèse désignait une disposition de l'organisme dans son ensemble et dans son unité. CHOMEL abandonne l'idée juste de l'état général pour ne plus voir qu'une disposition de plusieurs organes ou de plusieurs points de l'économie. On reconnaît l'Ecole anatomo-pathologique qui perd de vue l'unité de l'ensemble. »

Et, dans la suite de son article, on retrouve les conclusions suivantes :

« Il faut dire que la diathèse est une maladie... Le sujet atteint de diathèse cancéreuse héréditaire n'a pas besoin de traumatisme ni de cause extérieure quelconque pour voir se développer la terrible lésion. Mieux vaudrait qu'il n'eût qu'une prédisposition, il serait plus facile de la combattre. Mais il est bel et bien atteint, malade. Sa maladie est silencieuse quelque temps voilà tout...

Ce qui empêche quelques esprits de comprendre la diathèse comme une maladie réelle, c'est la difficulté qu'ils ont à admettre une maladie absolument latente, une maladie qui, à certains moments ne se révèle

absolument par rien. C'est cependant une notion qui s'impose inéluctablement en clinique.

Et plus loin « la diathèse est toujours une maladie générale dans l'évolution de laquelle les provocateurs externes ne jouent qu'un rôle secondaire... Une maladie qui se localise exclusivement sur un seul tissu ou sur un seul appareil, et toujours sur le même n'est pas une diathèse... L'histologie ne peut assigner aucune limite, aucune loi, aucune caractéristique aux diathèses. Les lésions histologiques peuvent appartenir à toutes ».

Mais alors, dans cette assimilation (selon nous, inexacte) de la diathèse à l'affection, une grosse difficulté d'interprétation résulte des cas de guérison. JAUMES, autre pathologiste éminent de l'École montpelliéraine, n'hésite pas à écrire :

« Une maladie jusque-là diathésique, ne l'est plus au moment où elle tend à guérir, car sa guérison est la négation de tous les caractères de la diathèse... Elle cesse d'être diathèse, à partir du moment où, rien dans l'ensemble ne s'oppose à la guérison ».

En un mot, dans cette conception de JAUMES, les maladies peuvent être diathésiques dès le début, le devenir seulement au bout d'un certain temps, et même cesser de l'être. Et GRASSET ajoute, de son côté :

« Nous n'avons pas fait du caractère héréditaire un élément essentiel de la notion de diathèse parce qu'une maladie nous paraît pouvoir être diathésique sans provenir de l'hérédité (syphilis par exemple) et avant d'être devenue capable de se transmettre héréditairement ».

Ainsi déformée et exagérée, la notion de diathèse se trouve contredite par la pathologie générale et plus spécialement par la génétique des tumeurs. Cette dernière confirme spécialement la nécessité d'une distinction entre la diathèse proprement dite et l'efflorescence des lésions qui la traduisent. Par exemple, on réussit, chez la souris, à augmenter dans certaines lignées ou à diminuer ou même faire disparaître dans d'autres, la tendance aux tumeurs. Il faut donc revenir à la conception primitive de la simple prédisposition qui cadrerait d'ailleurs avec l'étymologie. D'autre part, l'idée que la diathèse correspond

toujours à une maladie générale doit également être abandonnée, surtout dans le cas de la neurofibromatose. Ici, en effet, elle se heurte à la fois à l'histo-pathologie et à la génétique qui s'accordent à en faire une malformation *localisée à un appareil et même à une ébauche ou complexus embryonnaire spécial dont elle déborde rarement le cadre*. Les manifestations diverses au niveau des autres appareils, en particulier les glandes endocrines, restent plutôt secondaires ou collatérales.

La génétique animale, donne déjà une série d'exemples d'états pathologiques de nature en apparence humorale ou générale, qui, en réalité, apparaissent et se transmettent dans les mêmes conditions que les variations morphologiques d'ordre purement local auxquelles ils sont souvent associés. Par exemple, on connaît chez la souris l'association héréditaire du pelage jaune à l'obésité, du pelage panaché à l'anémie, de la faiblesse générale et de la fécondité restreinte, au caractère valseur (lié à une lésion localisée de l'oreille interne entraînant la surdité et des troubles dans la coordination motrice).

Parmi les mutations de la mouche *Drosophile*, bien connues depuis MORGAN, figure une variété à ailes atrophiées ou vestigiales qui montre, en même temps, un abaissement de la vigueur générale et de la fécondité.

Chez les végétaux certains mutants, avec absence de chlorophylle disparaissent rapidement (caractère létal). L'analyse mandélienne montre ici que la présence de la chlorophylle dépend de trois facteurs.

Ainsi, de nombreux états pathologiques sont liés à l'action ou à la combinaison de facteurs particuliers. Comme le souligne le professeur GUYÉNOT, dans son livre sur l'hérédité (p. 147) :

« La fécondité et la fertilité des organismes dépend, non seulement des conditions du milieu, mais aussi de facteurs génétiques.

Certains processus pathologiques, chez l'homme, étant transmis suivant les lois de MENDEL, révèlent l'existence de facteurs agissant sur l'ensemble du métabolisme (alcaptonurie, diathèse cystinique, certaines formes de diabète.

On ne peut donc plus dire que les gènes ne sont en rapport qu'avec l'apparition de caractères ornementaux. Certains tiennent sous leur dépendance la réalisation de structures complexes (ailes, membres, œil, etc...) l'établissement de processus métaboliques, les possibilités de reproduction ou même de vie ».

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1^o La neurofibromatose, dans sa forme typique ou complète, est caractérisée par des taches et naevi pigmentaires, des nodules, cutanés multiples, des tumeurs siégeant sur les plexus et troncs nerveux et qui sont ordinairement localisées, mais affectent parfois le type régional du névrome plexiforme.

Les divers éléments de ce syndrome ne sont pas toujours au complet ; chez les sujets jeunes, les lésions pigmentaires, qui apparaissent généralement les premières peuvent précéder de longtemps l'apparition des autres signes.

II. — Dans la recherche de formes familiales ou héréditaires, les variétés anatomo-cliniques spéciales ou frustes (pigmentaire, éléphantiasique, etc.) voient leur intérêt passer au même plan que celui de la maladie complète.

III. — L'hypothèse d'une forme conjonctive ou fibromateuse pure des lésions cutanées est aujourd'hui contredite, à la fois par l'évolution clinique et par l'histo-pathologie.

IV. — Les tumeurs de l'acoustique, même en l'absence de lésions cutanées ou viscérales peuvent être considérées comme une forme localisée de neurofibromatose, car il existe une identité complète de structure et une série de transitions cliniques entre la simple tumeur unilatérale et la tumeur bilatérale accompagnée de localisations diverses de la neurofibromatose.

V. — L'histogénèse des hyperplasies et tumeurs de la neurofibromatose comme celle des névromes isolés, fait toujours l'objet de divergences multiples. Toutefois, d'une façon géné-

rale, le rôle des éléments conjonctifs de l'endo et du périnèvre, seul envisagé par les premiers pathologistes, tend aujourd'hui à passer au second plan à la suite des études de MASSON. Celles-ci, confirmant et rectifiant les conclusions antérieures de VEROY et d'ANTONI sur les néoformations schwanniennes, ont considérablement étendu le cadre et les variétés de cette gliomatose périphérique.

VI. — Les diverses variétés de naevi pigmentaires, qu'ils soient congénitaux, ou progressivement développés, isolés ou associés à la neurofibromatose, résultent d'une dysembryoplasie du tissu schwannien, qui engendre des éléments polymorphes, correspondant aux mélanoblastes, aux corpuscules tactiles et même (exceptionnellement), à des cellules nerveuses vraies (ganglioneuro-naevus de la peau ou de la choroïde).

VII. — La pachydermie vorticellée, ou *cutis verticis gyrata*, dans sa variété néoplasique, doit être considérée comme une variété géante des neuro-naevi de MASSON. On y retrouve une néoformation schwannienne de type fasciculé plexiforme ou corpusculaire avec évolution mélanoblastique, mais elle est moins polymorphe que dans les naevi et sans participation habituelle de l'épiderme.

VIII. — *Les tumeurs des méninges*, fréquentes dans la neurofibromatose, offrent dans leur structure et leurs tendances évolutives une grande variabilité liée, d'une part, au potentiel de la crête neurale et de l'autre à la différenciation spéciale des méninges molles. Les analogies de structure de certaines tumeurs, avec les schwannomes, sont ordinairement superficielles et incomplètes et on en a exagéré l'importance en faveur de l'hypothèse discutable de l'origine neuro-épithéliale des méninges.

Les cas exceptionnels — de gliome ou astrocytome vrai, de même que la simple gliose méningée s'expliquent soit par le potentiel étendu de l'ecto-mésoderme de la crête, soit par des hernies ou hétérotopies de tissu cérébral.

IX. — Au niveau de l'intestin, et en particulier au niveau de l'appendice, on peut observer des névromes de type schwannien ou ganglionnaire suivant les cas. Ils sont ordinairement isolés, mais parfois associés à la neurofibromatose et pourraient ainsi être considérés comme une localisation viscérale de celle-ci. Ils présentent d'ailleurs des caractères spéciaux d'ordre histologique et peut-être étiologique, en raison de la prolifération associée des cellules argentaffines de l'intestin, qui soulève des problèmes difficiles d'histologie générale.

X. — Les symptômes et lésions endocrines variables observés dans la neurofibromatose sont loin d'avoir la même signification. Ils sont tantôt secondaires, tantôt issus plus ou moins directement d'une malformation associée. Dans la plupart des cas avec acromégalie, cette dernière semble avoir apparu assez tard et sous un type fruste. Les documents anatomo-pathologiques précis permettant d'envisager les rapports entre les deux affections font défaut ou restent incomplets. Il en est de même en ce qui concerne la fréquence de l'association avec le syndrome de LESCHKE (insuffisance pluriglandulaire avec dystrophie pigmentaire).

Le développement d'un paragangliome, d'un ganglioneurome ou d'un sympathome au niveau des surrénales ou du système sympathique confirme les liens génétiques de ce dernier avec la crête neurale.

XI. — Dans les os, on peut, en dehors des neurofibromes périostiques ou même intraosseux, observer des lésions dystrophiques multiples : arrêt de développement, déviations, exostoses, décalcification, voire même ostéite kystique. L'étude de certaines observations familiales montre que la scoliose peut avoir la valeur d'une forme fruste.

XII. — Au niveau de l'œil on observe des malformations diverses parfois associées, correspondant les unes aux lésions habituelles de la peau et des nerfs, les autres à des lésions de la rétine ou du nerf optique. La choroïde peut offrir des néo-

formations spéciales de type mixte ou polymorphe à la fois schwannien, mélanoblastique ou même ganglionnaire.

XIII. — Les lésions associées du névraxe présentent, comme celles du système nerveux périphérique, un caractère mixte à la fois dysembryoplasique et néoplasique. Elles peuvent intéresser les méninges, la moelle et le cerveau.

Dans les lésions associées du système nerveux central, la fréquence de la dégénérescence maligne est plus difficile à apprécier. Ces tumeurs montrent ordinairement un type voisin ou homologue du schwannome et décrit sous le nom de neurinome central.

XIV. — De nombreux cas établissent l'association avec les lésions, plus ou moins complètes, de la sclérose tubéreuse, en particulier le naevus cutané de Pringle.

Ces données cliniques sont corroborées par celles de l'histopathologie qui révèlent des caractères communs, d'une part, entre leurs lésions cérébrales, de l'autre entre leurs lésions cutanées. La lésion de Pringle, en particulier, montre parfois un caractère naevique, des proliférations de type mélanoblastique et peut-être même schwannien qui appellent de nouvelles études.

XV. — L'origine des tumeurs isolées du système nerveux périphérique comme celle des hyperplasies et nodules de la neurofibromatose proprement dite, fut longtemps attribuée à la seule prolifération des éléments conjonctifs de l'endo et du périnèvre ; elle doit être rapportée à la prolifération prédominante, sinon exclusive, de l'assise schwannienne. Les études de MASSON établissent que cette dernière peut engendrer divers dispositifs : substance fondamentale, tonofibrilles et fibrilles de nature collagène, longtemps considérés à tort comme spéciaux à la prolifération de la lignée fibroblastique. Cette dernière ne saurait d'ailleurs expliquer des figures spéciales telles que celles des corpuscules feuilletés ou concentriques qui traduisent un potentiel spécial de la lignée schwannienne des nerfs sensitifs. La doctrine de MASSON, établie sur des données techniques supérieures à celles de ses prédécesseurs, se trouve confirmée

par les faits cliniques montrant l'association individuelle et familiale plus ou moins fréquente des diverses malformations ou tumeurs du système nerveux périphérique avec la mélanose et les mélanomes. D'autre part, l'histo-pathologie des lésions centrales parfois associées à la neuro-fibromatose, n'est guère compatible avec l'hypothèse de la nature fibroblastique des néoformations dans cette dernière. Enfin, les données actuelles sur l'origine et l'évolution de la crête neurale ne le sont pas davantage.

XVI. — Les tumeurs malignes, secondairement apparues ou associées, dans la neurofibromatose, intéressent presque exclusivement les dérivés à la crête neurale. On observe parfois des mélanomes greffés sur naevus pigmentaire, des tumeurs méningées, de type variable, parfois mélanique, des tumeurs du nerf optique, des ganglioneuromes et même des sympathomes embryonnaires. Mais la poussée néoplasique intéresse ordinairement les nerfs périphériques, au niveau de leurs racines, de leurs troncs ou de leurs branches. Il s'agit parfois de névromes plexiformes superficiels donnant simplement des récides successives. Les tumeurs, beaucoup plus fréquentes, des troncs nerveux offrent des caractères histologiques et cliniques rappelant ceux des sarcomes (structure, métastases à distance par voie sanguine, adénopathies rares).

XVII. — La neurofibromatose se retrouve chez les animaux domestiques; chez les Bovidés, elle est beaucoup plus fréquente que chez le cheval et le chien. Les homologues sont complètes en ce qui concerne les localisations radiculaires périphériques et viscérales; mais les lésions cutanées (nodules et taches pigmentaires) restent beaucoup plus rares ou frustes.

XVIII. — La neurofibromatose est issue d'une malformation réalisée ou du moins préparée au stade précoce et très court durant lequel la crête neurale proprement dite se constitue à la périphérie de la plaque neurale et contracte des liens topographiques ou même génétiques avec certaines zones épaissies de l'ectoderme périphérique. Ainsi s'expliquerait le caractère

méta ou neuro-mérique de certaines localisations qui se retrouve d'ailleurs dans l'angiomatose, par exemple pour les localisations neuro-cutanées dans le domaine du trijumeau. Le développement simultané, aujourd'hui prouvé, et parfois héréditaire des tumeurs multiples primitives de types distincts dans les divers tissus ou organes dérivés de la crête neurale, implique nécessairement la localisation précoce dans cette dernière d'un ou plusieurs facteurs, d'organisation tératologique. La différenciation parfois anormale, observée dans certaines de ces tumeurs (par exemple le développement dans les méninges de tumeurs mélaniques ou schwanniennes, n'implique nullement la présence des inclusions hétérotopiques communément invoquées pour les expliquer. Elle peut s'expliquer simplement par un trouble d'ordre régional dans la ségrégation ou répartition des divers caractères fonctionnels propres à chacun des dérivés de la crête.

XIX. — Le nombre des cas sûrement héréditaires (plusieurs générations), réunis dans nos tableaux, s'élève à 150 familles, dans lesquelles on a retrouvé plus de 500 sujets atteints. Malgré que les mariages soient très souvent tardifs et inféconds, leur nombre devrait être plus considérable ; mais beaucoup de ces cas héréditaires ont dû rester méconnus, en raison de la fréquence des formes frustes, montrant simplement des nodules ou des taches pigmentaires.

L'hypothèse de facteurs héréditaires multiples parfois associés à un facteur létal, paraît actuellement la plus vraisemblable, mais l'étude méthodique de la question vient à peine de s'ouvrir et exigera, aussi bien pour la recherche des documents que pour leur interprétation, des études prolongées qui ne peuvent être poursuivies que dans des Instituts spécialisés dans les questions de l'eugénique et de l'hérédité.

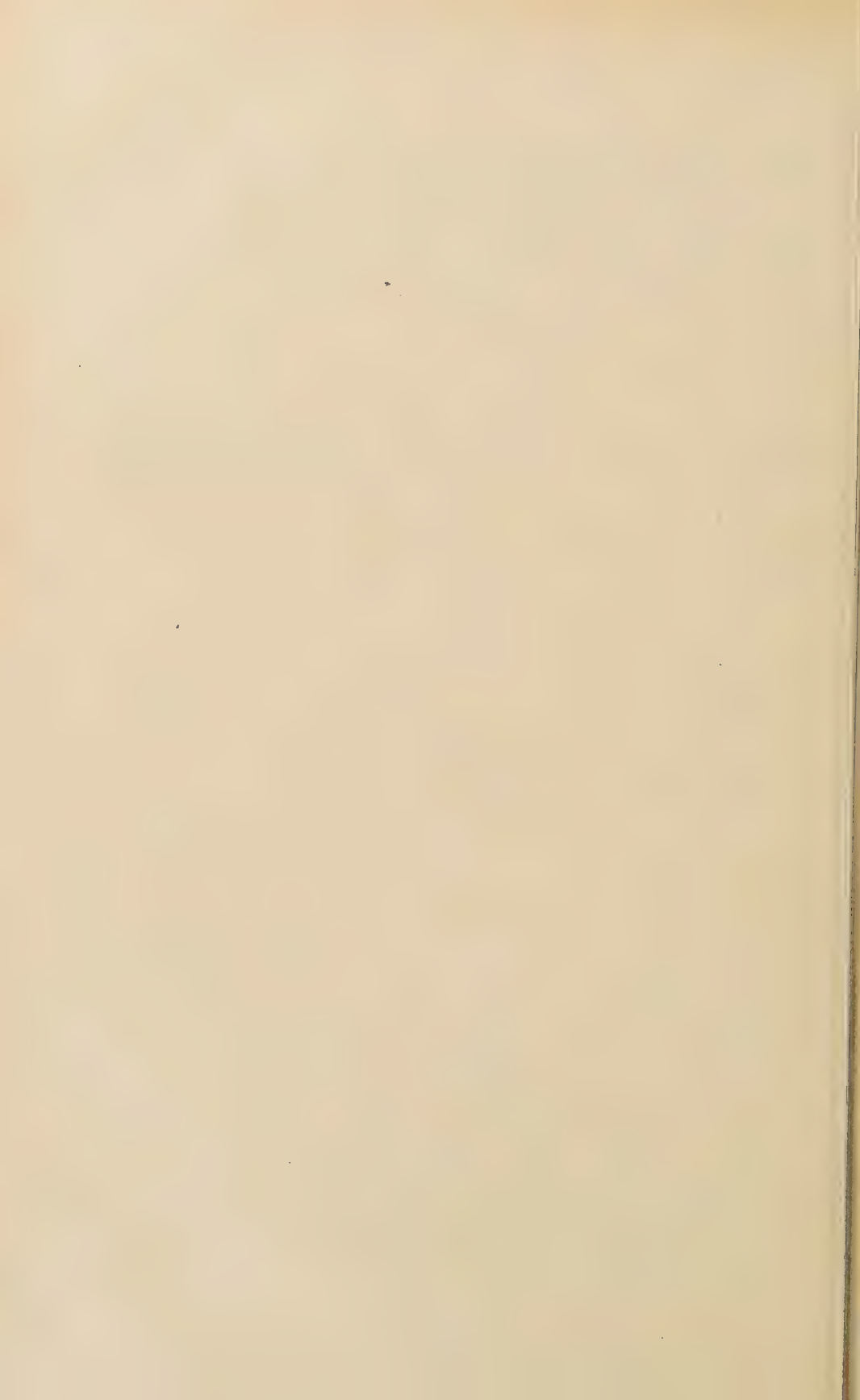
Les cas héréditaires sont moins nombreux dans la sclérose tubéreuse et encore rares dans l'angiomatose kystique. La démonstration par Masson, de l'unité histologique dans le système de la glie périphérique, vient d'élargir le cadre de l'affection dont RECKLINGHAUSEN avait découvert, à Strasbourg, les principales lésions. Si on en rapproche les notions embryologiques

exposées plus haut sur la crête neurale et les données nouvelles de la génétique, la neurofibromatose nous apparaît comme le type de la diathèse néoplasique localisée à un appareil, et même, dans ce dernier, à un système d'organes. Dans la sclérose tubéreuse et l'angiomatose, la diathèse se retrouve, mais moins strictement limitée au système nerveux.

Vu : Le Doyen,
ROUSSY.

Vu : Le Président de Thèse,
BAUDOUIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY



BIBLIOGRAPHIE

I. — Historique

HEBRA et KAPOSI. — Traité des maladies de la peau. *Traduction par A. Doyon.* Paris, 1878, II, p. 334.

LUDWIG, (Ch.-F.). — Historia patologica singularis cutis turpιδinis Jo. Godofredi Rheinhardi viri L annorum. — *Leipzig*, 1793.

RECKLINGHAUSEN (v.). — Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neurome. — *Berlin*, 1882.

WALTHER (v.). — Ueber die angeborenen Fetthautgeschwülste und andere Bildungsfehler, mit 2 Abbildungen glücklich ausgerotteter monströser Lipome. *Landshut, Philipp Krüll*, 1814.

(La monographie italienne de SAMAJA donne un Index assez étendu en particulier pour les observations avec autopsie).

II. — Etude clinique de la Neurofibromatosé.

1^{re} partie. — Symptomatologie générale.

ADRIAN. — Ueber Neurofibromatosé und ihre Komplikationen. *Beitr. zur Klinisch. Chir.*, Bd. 34, 1901, p. 1-98.

ASTRAUD. — Petits et grands accidents nerveux de la maladie de Recklinghausen. *Thèse*, Paris 1909.

AYALA (G.) et SABATUCCI (F.). — *Ztschr. f. d. ges. Neurol. in Psych.* (103, 496, 1926) (rapports avec les lésions du nevrax).

BASSOE (P.) et NUZUM (J.). — Report of a case of central and peripheral neurofibromatosis. *J. Nerv. a. Ment. Dis.* **42**, 785, 1915.

BERTEIN. — Les formes frustes de la maladie de Recklinghausen. *Gaz. des hôpitaux*, 1913, p. 2093.

BRANCA (A.). — Neurofibromatose intestinale. *C. R. Soc. de Biol.*, déc. 1896, p. 1124.

BÜNGNER (von). — Ueber allgemeine multiple Neurofibrome des peripherischen Nerven-systems und Sympathicus. *Arch. f. klin. Chir.*, 1897, 55, p. 559.

CAMPANA. — Sifiloderma ; fibromatosi cicatricea consecutiva ; neurofibromi multipli. *Boll. della R. Ac. Med. di Roma*. Anno XXVI, 1900, p. 603-617.

- CHAUFFARD. — Dermo-fibromatose pigmentaire. *Bull. Méd.*, 22 nov. 1896 et *Rev. Neur.*, 1897, p. 22-23.
- CRISTIN (E.) et NAVILLE (F.). *Ann. de méd.*, 8, 30, 1920. (Rapports avec les lésions centrales).
- FEINDEL et FROUSSARD. — Dégénérescence et stigmates mentaux, malformation de l'ectoderme ; myoclonie épisodique ; acromégalie possible. *Rev. Neur.*, 1899, p. 46.
- FENDEL et OPPENHEIN. — Sur les formes incomplètes de la neurofibromatose. *Arch. génér. de Méd.*, 1898, vol. II, p. 77.
- FOX HOWARD. — Cas de naevus pigmentaire et pilaire très étendu. Naevus en costume de bain avec tumeurs génitales. *The J. of Am. Med. Ass.*, 1912, 20 avr., p. 1190 et *Revue Neur.*, 1912, I, p. 818.
- FRANCHET. — Tares nerveuses et naevi pigmentaires. Maladie de Recklinghausen et tumeurs malignes d'emblée généralisées. *Thèse*, Paris, 1900.
- HERXEIMER et ROTH. — *Zieglers Beitr.*, 58, 2, p. 319-380, 1014.
- HOFFMANN. — La neurofibromatose et ses complications. *Thèse* de Genève, 1910.
- HOISNARD. — La neurofibromatose et ses complications. *Thèse* de Paris, 1898.
- LHERMITTE et DUMAS. — La ganglio-neuromatose disséminée, type anatomique du syndrome de Recklinghausen. *Rev. Neur.*, 1916, II, p. 579-582.
- MINERBI et TEDESCHI. — Le « facies faunical », un signe dégénératif chez quelques névropathes. *Revue Neurol.*, 1902, p. 1015.
- MOSSÉ. — Neurofibromatose d'origine tuberculeuse. *Thèse* Lyon, 1907.
- MOSSÉ et CAVALIÉ. — Tumeurs multiples de l'encéphale et de la moelle allongée, neurofibromatose centrale. *Revue Neur.*, 1897, p. 541.
- PIOLLET (P.). — Neurofibromatose généralisée avec énorme tumeur royale, du poids de 5 kilog. 600 et 602. *Gaz. des hôp.*, 1902, p. 1345-1350.
- SAHUT. — La neurofibromatose généralisée. *Thèse* de Paris, 1904.
- SIMON et HOCHÉ. — Autopsie d'un cas de neurofibromatose généralisée. *Rev. méd. de l'Est*, 1905, p. 668 et *Rev. Neur.*, 1906, p. 541.
- SCHAIRER (E.). — Ueber Neurofibromatose und ihre Beziehungen zu Gliomen u. Hirn nerven. *Z. Krebsf.*, 40, 30, 1934.
- SPENCER et SHATTOCK. — Macroglossie neuro-fibromateuse. *Britisch med. J.*, 1907, p. 1066 et *Rev. Neur.*, 1908, p. 155.
- WEBER PARKES. — Pigmentation cutanée comme forme incomplète de maladie de Recklinghausen. *The J. of Derm.*, févr. 1909, p. 49.
- VERGER. — *Thèse* Montpellier, 1924 (Neuro-fibromatose avec Cutis gyrata).

III. — Neuro-fibromatose

2^e partie. — Transformation maligne

- ACHARD. — *J. des Praticiens*, 40, 673, 1926.
- ADRIAN. — a) *Beitr. z. klin. Chir.*, 31, 1, 1901 (Et. générale) ; b) Ueber einen bemerkenswerthen Fall von Neurofibromatosis. *Wien. klin. Wchnschr.* 15, 813, 1902.

- ANDERSON, SHENNAN. — *J. of Path.*, 26, 545, 1923.
- VON BERGMANN. — *Berl. klin. Wchnschr.*, **26**, 1138, 1889.
- BERTRAND and BERNARD. — Dégénérescence maligne d'une tumeur schwan-
nique du nerf radical dans un cas de maladie de Recklinghausen. *Rev.*
neurol., **2**, 66, 1930.
- BLASIVS. — Ueber rückfällige Neurome. *Arch. f. klin. Chir.*, **2**, 488, 1862;
6, 775, 1865.
- BICK (E. M.). — Tumors of the nerve sheaths of the extremities-neurogenie
sarcomes. *The J. of Bone and Joint Surg.*, v. 13, p. 149, 1931.
- BLUM. — *Fortschr. Röntgenstr.*, 37, 1, 1928.
- BLUMENTHAL. — Zwei Fälle von primären malignen Lungentumoren. *Inaug.*
Diss. Berlin, 1881.
- BORCHARDT (M.). — Zur Kenntnis der Neurinome. *Bruns' Beitr. z. Klin.*
Chir., CXXXVIII, 1, 1927.
- VON BUENGER. — Ueber allgemeine multiple Neurofibrome des peripheris-
chen Nervensystems und Sympathicus. *Arch. f. Klin. Chir.*, **55**, 558, 1897.
- CASE, J. T. and OLSEN A. B. — Circumscribed false peripheral Neuromata :
report of 2 cases. *Am. J. Surg.*, IV, 626, 1928.
- CAMPANA. — Ueber Sarkomatose der Haut. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*,
7, 30, 1888.
- CAPALDI. — *Frankf. z. Path.*, 35, 83, 1927.
- CIMMINO. — *Gior. ital. d. mal. ven.*, **26**, 28, 1891.
- CROUZON, BLONDEL et KENZINGER. — Maladie de Recklinghausen familiale
et sarcomatose associée. *Rev. neurol.*, **2**, 91, 1925.
- DESMARETS, LHERMITTE et LEROUX. — Sur un cas de tumeurs des nerfs
périphériques, gliomes typiques et atypiques. *Bull. de l'Ass. franç. pour*
l'étude du Cancer. **10**, 100, 1921.
- ERB. — *Dtsch. z. Chir.* 181, 350, 1923.
- FEINDEL. — Sur 4 cas de neurofibromatose généralisée, *Thèse de Paris*,
1896, p. 76.
- FALTIN (R.). — Finska Zakaresälsk. *Handlingar*. Bd. LXXVI, p. 233, mars
1934.
- FERIZ. — a) Neurofibromatosis und Sarkom. *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, **192**,
372, 1925.
— b) Neurofibromatosis and Sarcoma. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, Haarlem,
1925, LXIX, pt 1, 1692-1698.
- GARRÉ. — Ueber sekundär maligne Neurome. *Beitr. z. Klin. Chir.*, **9**, 465,
1892.
- GENERSICH. — Multiple Neurome. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **49**, 15, 1870.
- VON GERNET. — Das plexiforme Fibrom der Nerven und der Haut. Ein
Beitrag zur Geschwülstlehre. *Inaug. Diss.* Dorpat, 1892, p. 28.
- GERHARDT. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 21, 268, 1878.
- GIRARD. — Transformation de molluscums et de naevi en sarcome et en
épithéliome. *Dauphiné méd.*, **22**, 1, 1898.

- GOLDMANN. — Beitrag zu der Lehre von den Neuromen. *Beitr. z. klin. Chir.*, **10**, 13, 1893.
- GOULD. — *Quart. J. Med.*, **11**, 221, 1917-18.
- GULEKE. — *Zbl. Chir.*, **51**, 50, 1924.
- GULEKE. — *Arch. Klin. Chir.*, **142**, 478, 1926.
- HABERMANN. — Beitrag zur Kenntnis der sekundär malignen Neurome. *Münch. med. Wchnschr.* **45**; 713-716 ; 752-754, 1898.
- HAMPERL. — Neurogenen Tumoren des Mediastinums. *Wien. med. Wchnschr.*, **77**, 217, 1927.
- HARTMANN. — Zur Kenntnis der sekundär malignen Neurome. *Beitr. z. Klin. Chir.*, **17**, 177, 1896.
- HERCZEL. — *Beitr. z. path. Anat.*, **8**, 38, 1890.
- HOSOI. — Multiple néofibromatosis (von Reckl. disease) with special reference to malignant transformation. *Arch. Surg.*, **22**, 258, 1931.
- HUME. — *Lancet*, **2**, 34, 1886.
- HULST. — Fibrosarkomatose des Nervensystems. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **177**, 317, 1904.
- JACQSON (A. H.). — *Journ. of nerv. and ment. Dis.*, **78**, 581, 1933.
- JACOBÄUS (Key). — *Acta chir. scand.* (Stockholm).
- KIENBÖCK. — *Wien. med. Wschr.*, n° 42, 1929.
- LESTOQUOY. — *Ann. Med.*, **18**, 55, 1925.
- MOUCHET. — *Beitr. path. Anat.*, **45**, 154, 1900.
- ORR. — Sarcoma of the sciatic nerve and neurofibromatosis. *Glasgow M. J. Trans. Roy. M. Soc. Glasgow*, **2**, 212, 1933.
- PALMER. — *Lancet-Clinic*, 1914, CXII, 564.
- POMORSKY. — Rankenneurom der Interkostalnerven mit Fibroma Molluscum und Neurofibromen. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **111**, 60, 1888.
- PONCET. — *Lyon méd.*, **84**, 520, 1897.
- POTTER et Mc WHORTER. *Ann. Surg.*, **90**, 397, 1929.
- PRUDDON. — *Amer. J. med. Sci.* **80**, 134, 1880 II.
- QUARTI. — *Tumori*, **12**, 319, 1926.
- QUICK (D.), and CUTLER (M.). — Neurogenie Sarcoma : clinical and Pathological Study. *Ann. Surg.*, LXXXVI, 810, 1927.
- REDLICH. — Zur Diagnose der neurogenen Tumoren des Mediastinums. *Wien. med. Wchnschr.*, **76**, 737, 1926.
- ROSE. — *Zschr. f. Chir.*, **15**, 24, 1884.
- ROSE (A). — *Zschr. f. Chir.*, **24**, 392, 1886.
- ROLLESTON. — *Lancet*, **2**, 271, 1899.
- SCHEVEN. — *Beitr. z. Klin. Chir.*, **17**, 157, 1896.
- SCHLANGE. — *Berl. klin. Wschr.*, n° 16, 22, 1889.
- SCHMIDT. — Transformation carcinomateuse d'un molluscum. *Franç. med.*, **26**, 481, 1879.
- SEITZ. — Multiple Fibrosarkome der Nerven und Perichondritis laryngea. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **52**, 114, 1871.
- SIMON et LÉVY. — *Presse méd.*, 715, 1923.

- SORGER. — Multiplen Neurofibromen. *Thèse Erlangen*, 1890.
- STEWART et COPELAND. — Neurogenie Sarcoma. *Am. J. Cancer*, **15**, 1235, 1931.
- THILOW. — Fibroma molluscum multiplex. *Thèse*, Berlin, 1889.
- TROTTER (W.). — The Insulation of the Nervous System, Victor Morsely Memorial Lecture ». *British Med. J.* II, 103, 1926.
- VALLAS. — Neurofibromatose généralisée. *Lyon méd.*, **92**, 132, 1899.
- VERBRUYGHEN et ADSON. — *Arch. of Neurol. and Psych.* vol. XXXVII, p. 167, 1932.
- VOLKMANN. — Ueber ein faustgrosses ulceriertes Neurom im Handteller. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **12**, 27, 1857.
- WESTPHALEN (A.). — Multiple fibrome der Haut und der Nerven mit Uebergang in Sarkom und mit Metastasenbildung. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **110**, 29, 1887 ; **114**, 29, 1888.
- VON WINIWARTER. — Plexiformes Fibroneurom der Armnerven mit circumscripter Hauthypertrophie und Sarkomentwicklung. — *Arch. f. klin. Chir.*, **19**, 595, 1876.
- ZUCCARELLI et CAUDIÈRE. — *Presse méd.*, **34**, 1033, 1926.

IV. — Histopathologie des tumeurs du système nerveux périphérique

- AGADJANIAN (K.). — Thèse, Paris, 1928.
- ANTONI. — (Monographie) *Münich* Bergmann, 1920.
- AZZOLINI et DAGNINI. — Histopathogenic observations. *Arch. di pat. e clin med.*, **13**, 439-465, 1934.
- BARD. — *Arch. de physiol. norm. et path.* **5**, 385, 1885.
- BROGLI. — Rankeneurom mit Paskörperchen. *Fr. für Path.*, n° 1, 1931.
- CAILLIAU (F.). — Les formes anatomiques de la maladie de Recklinghausen. *Ann. d'Anat. path.*, t. VII, n° 9, 1930.
- Dermofibromatose avec plaques pseudo-atrophiques. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, Paris, 1922, XXIX, 237-239.
- CORNIL. — Essai de classification des tumeurs neuro-ectodermiques primitives de la moelle épinière, des racines et de leurs enveloppes. *Bull. Acad. de méd. Paris*, **110**, 307, 1933.
- DERMAN (G. L.). — Zur Kenntnis der Kleinhirnbrückenwinkel neurinome. *Virchows Arch.*, Ud 261, p. 39.
- FEUZ (J.). — Les Schwannomes. *Thèse*, Lausanne, 1928.
- FITTIPALDI. — *Riv. di pat. nerv.*, **39**, 521, 1932.
- FLATAU et SAWICKI. — Le neurofibrome cervical. *Encéphale*, Par., 1922, XVII, 617-626.
- FOWLER. — Neuro-fibroma of the sciatic nerve. *Brooklyn M. J.*, 1906, XX, 102.
- FRENKEL. — Neuro-fibro-haemangioma xanthomatosum. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1924, LXVIII, pt. 2, 3077-3080.

- GRAY. — Histogenesis of von Recklinghausen's disease. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, **22**, 91, 1929.
- HASHIMOTO. — Histologic Study of Recklinghausens' disease with special consideration of nerve staining. *Acta dermat.*, **21**, 128-129, 1933.
- HORING (F. O.). — Ein Neurinom mit eigenartigen regressiven Veränderungen. *Ztschr. f. Kretsforsch.* Berlin, pp. 321-327, 25, n° 4, 1927.
- KERR (N.). — Tumors of Large Nerves Associated with Fibrome Molluscum Surg., *Gynec. and Obst.*, 18, p. 66, 1914.
- KRAHN (H.). — Untersuchungen aus Neurinomen. *Céntrblt f. allg. Path.*, An. 38, p. 113, 1926.
- KRUMBHORN (C.). — *Virchows Arch.*, 255, p. 309, 1925 (Formations palissadiques des neurinomes).
- LEWIS et HART. — *Ann. Surg.*, **92**, 961, 1930.
- MARTIN (J. F.) et DECHAUME (J.). — Chitoneure et Chitoneuromes. Le système d'enveloppe des formations nerveuses et ses tumeurs. *Journ. de Méd. de Lyon*, 1928-1929.
- MASSON. — Neurofibromatosis, sensory neuromas and motor neuromas. *Libman Anniv. Vols*, **2**, 793-802, 1932.
- MASSON. — Experimental and spontaneous schwannomas (peripheral gliomas). *Ann. J. Path.*, **8**, 367, 1932.
- ORZECZOWSKI (article du grand traité de Dermatologie de Jadassohn).
- NESTMAN (FR.). — Histologie der Neurinome *Virchows Arch.*, 265, p. 646.
- PENFIELD. — Tumors of the sheaths of the nervous system (in Cytology and Cellular Pathology of the nervous System. Vol. 3, p. 955. New-York, P. Hæber, 1932.
- PENFIELD. — The encapsulated tumors of the nervous system. *Surg. gynec. and obst.*, **45**, 178, 1927.
- PENFIELD et YOUNG. — The nature of von Recklinghausen Disease and the tumors associated with it. *Arch. Neurol. Psych.*, 1930, v. XXIII.
- ROUSSY (G.) et OBERLING (C.). — Les tumeurs des centres nerveux et des nerfs périphériques, *Atlas du Cancer*, Fasc. 9 et 10, Paris, 1931.
- ROUSSY (G.), L'HERMITE (Jr.), et CORINL (L.). — Essai de classification des tumeurs cérébrales. *Ann. d'Anat. path.* 1 : 333, 1924.
- SCHNUNKE (A.). — Diffuse Neurinombildung in der Appendix, *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 84 : 293, 1923.
- STEDEN (E.). — Ueber Neurinomatose der Harnblase, *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, 177 : 137, 1923.
- STOUT (A. P.). — The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). *The Am. Journ. of Cancer*, v. XXIV, p. 751, 1935.
- THOMSON. — On Neuroma and Neurofibromatosis (Monographie). *Edinburgh, Turnbull and Spears*, 1900.
- VEROCAY. — Zur Kenntnis der « Neurofibrome ». *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, **48**, 1, 1910.
- WINTER. — Neurofibromatosis combined with multiple primary blastomas. *Ztschr. f. klin. Med.*, **122**, 627-640, 1932.

V. — *Névrite hypertrophique.*

- BIELSCHOWSKY. — *Z. f. Psych. u. Neur.*, **20**, 182, 192.
BIEMOND. — *D. Z. f. Nervenheilk.*, **104**, 1028.
CORNIL et RAILEANU. — *Soc. Anat.*, juin 1930.
DECHAUME-PARLIARD et FERRAGNE. — *J. de Méd. de Lyon*, 20 déc. 1934.
FERRAGNE. — *Thèse*, Lyon, 1932.
PIERRE MARIE et BERTRAND. — *Ann. de Méd.*, 1918, p. 208.

VI. — *Nævi pigmentaires.*

- MASSON. — *Nævi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Ann. d'anat. pathol.*, 3, 447 et 657, 1926.
LAIDLAW et MURRAY. — *Melanoma studies. Am. j. of Pathology*, 1933 et *Mémoire ultérieur (Addenda to a theory of pigmented moles). Am. J. of Path.*, 1934.
MIESCHER. — *Melanom. Handb. der Haut. und Geschlechtskr. Jadassohn*, Springer, Berlin, 1933, 12, 3, 1005-1135 (Bibliographie).

VII. — *Cutis Verticis Gyrata*

- ANDRY. — *Annales de Dermat.*, **10**, 257, 1909.
BOGROW. — *Monatsh. f. prakt. Derm.*, **50**, 16, 1910.
CALLE. — *Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, **24**, 191, 1913.
FISCHER. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, **141**, 251, 1922.
JADASSOHN. — *IX^e Kongress der deutsch. Dermat. Gesell.*, p. 451, 1906.
JORDAN. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, **169**, 105, 1933.
LE FORT. — *Echo Méd. du Nord.*, p. 309, 1924.
LENORMANT. — *Bull. et mém. Soc. Chir.*, p. 247, 1921.
MALARTIC et OPIN. — *Bull. et Mém. Soc. de Chir.*, 1914, Paris.
OPPENHEIM. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, **98**, 129, 1909.
PASINI. — *Giorn. ital. d. mal. ven.*, Milano, **48**, 36-53, 1913.
PELAGATTI. — *Cutis verticis gyrata et leucemia. Analyse in Presse Méd.*, p. 97, 1924.
UNNA. — *Monatsh. f. prak. Dermat.*, **45**, 227, 1907.
VERESS (Von). — *Dermat. Zeitschr.*, **15**, 675, 1908.
VIGNOLO-LUTATI. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, **104**, 421, 1910.
VÖRNER. — *Dermat. Woch.*, **54**, 309, 1912.
VERGIER. — *Thèse de Montpellier*, 1924. (Observation de MARGAROT)

VIII. — *Méninges.*

I. — Embryologie. — Morphologie normale

- HARVEY (S.) et BURR (H.). — *Developpement of the meninges. Arch. Neur. and. Psych.*, 1926, XV, 545.
HAPPERS (C.). — *Méninges in lower vertebrates Compared. With those in Mammals. Arch. neur. and psych.*, 1926, XV, 281.

- KREDEL (F. E.). — Tissue culture of intracranial tumors with a note on the meningiomas. *Am. J. Path.*, 1928, 4, 337-340.
- LEAR (M.) and HARVEY (S.). — Regeneration of the meninges-the pia-arachnoid. *Ann. Surg.*, 1924, LXXX, 536.
- WEED (L. H.). — The cells of the arachnoid. *Bull. Johns Hopkins Hospit.*, 1920, 31, 343.
- WINKELMANN (N. W.) and WILSON (G.). — Localized proliferations of the arachnoid; possible relation to the origin of tumors. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1925, 14, 46-53.

IX. — *Méninges*

II. — Tumeurs

- BAILEY (P.), CUSHING (H.) and EISENHARDT (L.). — Angioblastic meningiomas. *Arch. Path.*, 1928, 6, 953.
- BAILEY et BUCY. — Origin and nature of meningeal tumors. *Am. J. of Cancer*. Janv. 1931.
- BAILEY (P.). — Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch. Surg.*, 1929, 18, 1359-1402.
- BECKLEY et DEERY. — *Am. Journal of path.*, sept. 1929, p. 459 (gliose et malformation).
- BERIEL. — Les tumeurs des méninges crâniennes et rachidiennes. *Lyon médical*, 1926, t. II, p. 308.
- BERTRAND et ARONSON. — Cancer généralisé des méninges cérébro-spinales. *Revue Neurologique*, n° 102, février 1921, p. 145.
- BOYD. — Diffuse sarcomatosis of the meninges. *Journ. of Med. Res.*, 1923-24, 44, p. 655.
- BUCKLEY (R. C.) and EISENHARDT. — Study of a meningioma in supravital preparations, tissue culture and paraffin sections. *Am. J. Path.*, 1929, 5, 659-664.
- CASPER (J.). Beiträge zur Pathologie der multiplen und diffusen Endotheliome der Hirnhäute. *Deut. Ztschr. f. Nervenhe.*, 1927, 96, 85-111.
- CAVEL. — Angiome calcifié des méninges. *Thèse*, Paris, 1931.
- CORNIL et MOSINGER. — Le meningoblastome lacunaire des méninges spinales. *Annales d'anatomie pathologique*, t. X, n° 6, juin 1933.
- CONNOR (C. L.) and CUSHING (H.). — Diffuse tumors of the leptomeninges. *Arch. Path.*, 1927, 3, 374-392.
- CRAIG. — *Surg. gyn. obst.*, décembre 1927.
- FRIED (B. M.). — Sarcomatosis of the Brain. *Arch. Neurol. e. Psychiat.*, 1926, 15, 205-217.
- GOMORI (G.). — Ein fall von diffuser sarkomatose der weichen hirnhäute. *Virchow's arch. f. pathol. anat.*, 1930, 278, pp. 196-199.
- HÉSOL. — Meningiomas, with special reference to the multiple intracranial type. *Am. J. path.*, 6, 245, 1930.

- KRIVY (M.). — Etude anatomique d'un cas de tumeurs multiples des méninges. *Rev. neurol.*, 1926, 33, 154-163.
- LEARMONTH (J. R.). — On leptomeningiomas (endotheliomas) of the spinal cord. *Brit. Jour. of Surg.* 1927, 14, pp. 397-471. Analyse. *The Cancer Rev.*, Vol. II, 1927, p. 319.
- LE GROS CLARK. — On the pacchionian bodies. *J. Anat.*, 1920-21, 55, 40-48.
- LIST. — Multiple meningioma der schädelbasis *Nervenarzt*, 574-1933.
- MARTIN DECHAUME et PUIG. — Morphologie et histogenèse des tumeurs méningées craniennes. *Annales d'anatomie pathologique*, mars 1928.
- MARINESCO et DRAGANESCO. — Formations télangiectasiques méningées avec processus angiomateux intramédullaires. *Revue neurologique*, juin 1935.
- MALLORY (F. B.). — The type cell of the so-called dural endothelioma. *J. Med. Res.*, 1920, 349.
- OBERLING. — Méningoblastome des plexus choroïdes. *Annal. d'anat. path.*, 1927, p. 379.
- ORLANDI. — Sur les tumeurs des méninges (*Riv. Sud amér. di endocrinologia*, n° 2, année XV, id *pathologica*, 15 mai 1933).
- BAILEY (M. D.). — Relation of glioma of the leptomeninges to neuroglia nests. *Archives of pathology*, mai 1936.
- PERCIVAL BAILEY. — *Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin*. Avril 1929.
- RÉGNIER, DECHAUME, BOURRAT and LESBROS. — Tumeurs méningées et tumeurs des nerfs craniens. *Ann. d'anat. path.*, 1927, 4, 940-943.
- ROUSSY et CORNIL. — Les tumeurs méningées. *Annales d'anatomie pathol.*, t. II, n° 1, janvier 1925.
- SCHUSTER. — Ueber diffuse Meningeal carcinomatose. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, t. 280, 1931.

III. — Mélanose et Mélanomes des Méninges

- BJÖRNEBOE. — *Frankfurt. Ztschr. f. Path.*, 47, 363, 1934.
- BOESCH. — *Zbl. inn. Med.*, 33, n° 37, 917.
- BERBLINGER. — *Virch. Arch.*, 249.
- BAUMECKER. — *Frankf. z. Path.*, 37, 118.
- BOIT. — *Frankf. z. Path.*, 1, 248.
- DIECKMANN. — *Virch. Arch.*, 275, 785.
- ESSER. — *Dtsch. z. Nervenheilk.*, 32, 118.
- FOOT. — *Am. J. Path.*, 1931, 605 (2 cas).
- FARNELL. — *Arch. of Neurol.*, Chicago 1931, 803.
- GARCIN, BERTRAND, THEVENARD, SCHWOB. — *Rev. neur.*, 2, 828, 1933.
- GRAHL. — *Beitr. path. Anat.*, 39.
- HESSE. — *Beitr. Path. Anat.*, 71, 705.
- HAMILL, ROTHSTEIN. — *Trans. of the Chicago path. Soc.*, 7, 266.
- HEILMANN. — *Zbl. Path.*, 52, 369, 1931.
- JAKOB. — *Dtsch. z. Nervenheilk.*, 133, 167.

- KIEL. — *Zbl. Path.*, 33, 393.
KRAFT. — *Zit. n. Zbl. Neur.*, 54.
KOELICHEN. — *Zbl. Neur.*, 31, 174.
LACKERBAUER. — *Zbl. Neur.*, 144.
LUDO van BOGAERT et VERBRUGGE (J.) (Anvers). — Sur un méningoblastome rachidien à inclusions mélaniques. *J. Belge de Neurol. et Psych.*, 33, p. 813, 1933.
MINELLI. — *Virch. Arch.*, 183, 129.
MATZDORFF. — *Zbl. Neur.*, 81, 263.
MACLACHLAN. — *J. of med. Research.*, 433, 1914.
MASSON. — *Ann. d'Anat. path.*, 3, 417 et 657, 1926.
NEUBÜRGER. — *Zbl. Neur.*, 38, 480.
POL. — *Beitrage zur path. Anat.*, 1905.
PICK. — *Berl. Klin. Wschr.*, 1906, 884.
RIBBERT. — *Zbl. Path.*, 29, 273.
SCHOPPER. — *Frankf. Z. Path.*, 13.
STOERK. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1904, 184.
SCHMID. — *Frankf. Z. Path.*, 33, 372.
THOREL. — *Münch. med. Wschr.*, 1907, 725.
VIRCHOW. — *Virch. Arch.*, 16, 180.
WEIMANN. — *Zbl. Neur.*, 85, 508.
ZORINI. — *Virch. Arch.*, 250, 566.

X. — Lésions associées

- ADRIAN. — Ueber Neurofibromatose und ihre Komplikationen. *Beitr. z. Klin. Chir.*, 31, 1-91, 1901.
APERT. — Cité par CHARPENTIER.
APERT et Mlle ABRICOSSOFF. — Lymphangiome de la langue et du cou et malformations diverses chez un enfant atteint de neurofibromatose familiale. Malformations osseuses chez la mère et un frère. *Soc. de Pédiatr.*, 18 nov. 1930.
ARNING. — Morbus Recklinghausen. *Arch. f. Dermat.*, 138, 460, 1922.
BERSON et LOVEIKO. — *Russk. Vestn. Dermat.*, 5, 275, 1927.
BIEDL. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 48, 1630, 1922.
BENAKY (A.). — Neurofibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié de la face, etc. *Ann. Derm. et Syphil.*, 1904, p. 977.
— (b) Neurofibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié gauche de la face et phtosis du pavillon de l'oreille, atrophie du membre supérieur gauche et syndactylie. *Ann. Derm. et Syph.*, 1907, p. 728.
BROOKS, BARNEY et LEHMANN. — The bone changes in Recklinghausens neurofibromatosis. *Surg. etc.*, 38, 587, 1924.
CABROL and MERLE-BERAL. — *Rev. de Stomat.*, 35, 640-642, nov. 1933.
CHARPENTIER. — Maladie de Recklinghausen et psychose périodique. *L'Encephale*, 5^e année, 2^e sem., déc. 1910, p. 460-465.

- EHRMANN. — (a) Neurofibromatosis (Recklingh.) mit Dystrophia adiposogenitalis und Tumor cerebri (Röntgenbefund). *Arch. f. Dermat.*, **119**, 162, 1914.
- (b) Zwei Fälle von Neurofibromatosis Recklinghausen. *Arch. f. Dermat.*, **133**, 127, 1921.
- (c) Anatomischer und klinischer Beitrag zur Kenntnis der Recklinghausen'schen Krankheit. *Arch. f. Dermat.*, **129**, 498, 1921.
- FEINDEL et FROUSSARD. — Dégénérescence et stigmates mentaux, malformation de l'ectoderme ; myoclonie épisodique ; acromégalie possible. *Rev. Neurol.*, 1899, p. 46.
- CHIRAY et CORYLLOS. — *Rev. Neurol.*, 1905, p. 259.
- DANLOS — (a) *Ann. Derm. et syphil.*, 1900, p. 394-96.
- (b) *Id.*, 1903, p. 956-57.
- DEBOVE. — *J. de méd. et de chir. prat.*, 10 août 1905, in *Rev. Neur.*, 1906, p. 134.
- FEINDEL. — (a) Sur 4 cas de neurofibromatose généralisée. *Thèse de Paris*, 1896.
- (b) Un cas de neurofibromatose plexiforme du cuir chevelu avec association de neurofibromatose généralisée. *Travaux de neurol. chir.*, (II^e année), 1897, p. 56.
- (c) La neurofibromatose généralisée, affection congénitale du feuillet ectodermique. *Travaux de neurol. chir.*, (II^e année), 1897, p. 265.
- HALLOPEAU et FOUQUET. — *Ann. Derm. et Syphil.*, 1901, p. 550.
- HALLOPEAU et JEANSELME. — Arrêt de développement des os en connexion avec la maladie de Recklinghausen. *Ann. Derm. et Syphil.*, 1906, p. 332.
- HAUSHALTER. — Un cas de dermo-neurofibromatose compliquée de phénomènes spinaux et de déformation considérable de la colonne vertébrale. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1900, p. 639.
- HOEVE (VAN DER). — Eye diseases in tuberosc sclerosis of the brain and in Recklinghausens disease. *Trans. ophthalm. Soc. Un. Kingd.*, **43**, 534, 1923.
- JEANSELME. — (a) Arrêt de développement des os et désordres psychiques en connexion avec la maladie de Recklinghausen. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 20 oct. 1904, in *Rev. Neurol.*, 1905, p. 942.
- (b) Anomalies de l'appareil visuel, de l'intelligence et du squelette associées à la neurofibromatose généralisée. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 3 déc. 1915, p. 1136, in *Ann. Derm. et Syphil.*, 1916-17, p. 318.
- JEANSELME et ORILLARD. — Contribution à l'étude des malformations congénitales de la peau et de l'hypoderme. *Rev. de Chir.*, 1894.
- KLIPPEL et MAILLARD. — Un cas de maladie de Recklinghausen avec dystrophies multiples et prédominance unilatérale. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1906, p. 282 et *Rev. Neur.*, 1905, p. 1207.
- KREN. — *Wien. klin. Wschr.*, 1906, n^o 41.
- LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN. — Maladie de Recklinghausen complète avec réaction méningée, « spina bifida occulta » et descendance mélanodermique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **40**, 1163, 1924.
- LAIGNEL-LAVASTINE et VALENCE. — Un nouveau cas de maladie de Recklinghausen avec dystrophie osseuse. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **42**, 273, 1926.

- LERREDDE et BERTHERAND. — *Ann. Derm. et Syphil.*, 1898, 46-49.
- LION et GASNE. — *Ann. Derm. et Syphil.*, 1904, p. 182, et *Rev. Neurol.*, 1905, p. 193.
- LOUSTE, LÉVY, FRANCKEL et GRIFFITHS. — *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, **39**, 248-249, Feh. 1932.
- MARIE et COUVELAIRE. — *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1900, p. 26.
- MICHAEL. — Relationship of dermatology to internal medicine. *South. med. J.*, **18**, 727, 1925.
- NEGRONI GIOACHINO. — Deformità scheletrica del tronco in un caso di malattia di Recklinghausen. *Archivio di Orthopedia*, 1904, p. 310.
- PÉAN. — Névromes généralisés. Polyorchidie. *Rev. Neurol.*, 1897, p. 150.
- POISSON et LERAT. — *Gaz. méd. de Nantes*, 1913, p. 357.
- PERLAY. — *Arch. f. Dermat.*, **133**, 58, 1921.
- ROUBINOVITCH et REGNAULT DE LA SOUDIÈRE. — Deux cas de neurofibromatose familiale dont un avec chéiromégalie unilatérale. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1914-15, p. 327.
- SAHUT. — La neurofibromatose généralisée. *Thèse de Paris*, 1904.
- SCHERBER. — (a) *Arch. f. Dermat.*, **96**, 93, 1909.
— (b) *Id.* **125**, 611, 1920.
— (c) *Zbl. Hautkrkh.*, **13**, 331, 1924.
- STARCK, HUGO. — Dystrophia ontogenetica Recklinghausen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* **162**, 68, 1928.
- TAKACS. — Ueber multiple Neurinome. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, **75**, 431, 1879.
- VOS (J.-T.). — Tumors and developmental anomalies in neurofibromatosis. *Geneesk tijdschr. v. Nederl. Indië*, **73**, 1529-1538, nov. 21, 1933.
- WECHSELMANN. — Ueber osteomalazische Veränderungen bei Neurofibromatose. *Unnas dermat. Stud. (Unna-Festschrift, Bd. 1)*, **20**, 133, 1911.
- WIEGMANN. — Ein Fall von Recklinghausensche Krankheit mit Komplikationen von seiten der Augen. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, **68**, 395, 1922.

XI. — Lésions associées du neuraxe.

- AGOSTINI (C.). — *La Riforma medica*, 1934, pp. 1679-1685.
- BONDY. — *Monatschr. f. Ohrenh. Berl. u. Wien*, 1911, XLV, 522-531.
- CABOT. — Multiple neurofibromata of acoustic nerve, brain and spinal cord. *New England J. M.* 849, 20 avril 1933.
- FLEISCHER (B.). — Ueber die tuberöse Sklerose, Recklinghausensche Erkrankung und Angiomatosis retinae. *Münch. med. Woch.* 1935, n° 16, 644.
Vers. Dtsch. opht. Ges. Heidelb. 1934.
- FOERSTER and GAGEL. — Diffuse central schwannosis. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **151**, 1-16, 1934.
- FOERSTER and GAGEL. — *Ztschr. f. ges. d. Neurol. u. Psychiatr.*, **138**, 339-360, 1932.

- GAMPER. — *J. f. Psych. u. Neurologie*, 1928, 39, 39.
- HARBITZ. — Simultaneous appearance of multiple neurofibromas and gliomas ; hereditary basis. *Acta pathol. scand.*, 9, 359, 1932.
- MARTZ. — Neurofibromatosis of sympathetic nerve, with unusual involvement of *spinal oord*, brain and hypophysis. *Frankfurt Ztschr. f. Path.*, 46, 119-139, 1933.
- NIEUWENHUIJSE. — Brain symptoms in von Recklingh. disease). *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Amst.*, 1914, 167-170.
- NIEUWENHUIJSE. — Ueber die Beziehungen zwischen der tuberösen Hirnsklerose und der Recklingh. Krankheit. *Psychiat en neurol. Bl. Amst.* 1915, XVIII, 174-182.
- ORLANDO et BRAULIO MOYANO. *Arch. argent. de neurol.*, 11, 115-119, Aug. 1934.
- PARKER. — *J. Nerv. a. Ment. Dis.* 1922, LVI, 441-453.
- PATOIR and RAVIART. — Gliomes et formation cavitaire de la moelle. Neurofibromes radiculaires. *Arch. de méd. exper.*, 93, 1901.
- KAULBACH. — *Inaug-Diss., Marburg*, 1906, p. 39.
- ROGER, AYMÈS et REBOUL-LACHAUX. — *Marseille-méd.*, 1921, LVIII, 865-874.
- ROGER and CRÉMIEUX. — *Rev. d'oto-neuro-opt.*, 10, 17 jan. 1932.
- ROGER et ALLIEZ. — *Marseille-med.*, 2, 373, oct. 5, 1933.
- SCHAIRER. — *Zschr. f. Krebsf.*, 40, 30-49, 1933.

XII. — Association avec la sclérose tubéreuse.

- BALINA. — Adenoma sebaceum von Typus Balzer-Pringle. *Soc. Derm. Argent. Buenos-Aires*, 7 juin 1923.
- ENOKOW. — Identity of Sebaceous adenoma neuro-fibromatosis and subungual fibromatosis. *Dermat. Wchnschr.*, 97, 1061-1064, July 1933.
- FREUND (G. S.). — Ueber tuberöse Hirnsklerose und ihre Beziehung zu Hautnaevi. *Berl. Klin. Wschr.*, 1918, n° 12.
- FREUND (F.). — Naevus Pringle mit multiplen naevusartigen Bildungen an der Haut des Stammes. *Wien. dermat. Ges.*, 19 mai 1927.
- HINTZ. — Ein Fall von Naevus Pringle und Neurofibromatosis. *Arch. f. Dermat.*, 106, 1911.
- LANGER. — Adenoma sebaceum (Pringle) kombiniert mit abortiver Recklinghausenscher Krankheit. *Berl. dermat. Ges.*, 8 juin 1926.
- MERK. — Das Wesen der Recklinghausenschen Neurofibromatose des Adenoma sebacerum und der tuberösen Sklerose. *Med. Klin. Berl.* 1920, XVI, 808-812.
- MICHELSON. — Adenoma sebaceum, neurofibromatosis ; psoriasis vulgaris. *Min. dermat. Soc.*, 7 okt. 1925.
- NOBL. — *Arch. f. Dermat.* 133, 60, 1919.

- OPPENHEIM. — Adenoma sebaceum mit gleichzeitiger Fibromentwicklung. *Wien. dermat. Ges.*, 22 mars 1917.
- OLSON. — a) Adenoma sebaceum and tuberosa sclerosis of the brain. *Arch. f. Dermat.*, 6, 21, 1922; b) Adenoma sebaceum circumscriptum. *Amer. dermat. Assoc.*, 6 juin 1924.
- PAYENNEVILLE. — Deux cas d'adénome sébacé symétrique de la face coexistant avec la mal. de Recklinghausen. *Bull. Soc. franç. Dermat.*, 32, 92, 1925.
- REDLICH VON. — Typische Fälle von Recklinghausen und Adenoma sebaceum. *Ges. Aerzte Wien*, 19 déc. 1924.
- RANDAK. — Adenoma sebaceum Typus Pringle. *Wien. dermat. Ges.*, 25 oct. 1923.
- SAPHIER and KIENDL. — A combination of adenoma sebaceum, neurofibromatosis cutis and syringo-cystadenoma. *Urol. Rev.*, 25, 271-272, 1921.
- URBACH. — Naevus multiplex Pringle kombiniert mit Morbus Recklinghausen. *Wien. Dermat. Ges.*, 20 mars 1928.

XIII. — Tumeurs de l'Acoustique.

- ALAJOUANINE, PETIT-DUTAILLIS, BERTRAND et SCHMITE. — Association chez une même malade de méningiomes multiples du cerveau, de fibrogliomes de l'acoustique et de fibrogliomes radiculaires. (*Soc. de Neurol. de Paris*, 8 nov. 1934) *Rev. neurologique*, Paris, nov. 1934, 41, n° 5, p. 639-648.
- BECK. — Study of Fiber Tract Degeneration in a Case of an Acoustic Neuroma. *J. Biol. and med.*, 5, 343-357, 1933.
- VAN BOGAERT. — Tumeurs bilatérales de l'acoustique et neuro-fibromatose. *Ann. d'Anat. Path.*, t. XI, n° 4, avril 1934.
- FIRKET (J.). — Maladie de Recklinghausen (centrale), tumeurs pontocérébelleuses bilatérales et méningiomes multiples. *Ann. d'anat. path.*, 3, 407, 1936.
- FLEMING and COOKSON. — A case of multiple neurofibromata associated with a true angioneurofibroma of the acoustic nerve. Jacksonian epilepsy and osteoporosis. *J. Neurol. a. Psychopath.*, Bristol 1925-26, VI, 104-113.
- HEINE (L.). — Zwei doppelfälle von Tumor des Kleinhirnbrückenwinkels mit und ohne Neurofibromatosis. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* 100, 481, 1925. (Cas 1 et 2).
- SKINNER (H. A.). — Origin of acoustic nerve tumors. *Brit. J. Surg.*, 15, 440 1929.
- STEURER. — Ueber Beteiligung des inneren Ohres und des Hörnerven bei multipler Neuro-fibromatose Recklinghausen. *Zeitschr. f. Hals-Nasen u. Ohrenheilk.* 4, 124, 1923.
- SYMONDS. — A case of bilateral eight-nerve tumours associated with multiple neuro-fibromata and multiple endotheliomata of the meninges. *J. of Neurol. and Psych.*, 11, 142, 1921.

XIV. — *Lésions de l'Œil*

- AYNSLEY. — Buphtalmos and nævus. *Brit. J. Ophth.*, **13**, 612, 1929.
- COLLINS, TREACHER et BATTEN. — Neurofibromatosis of the Eyeball and its Appendages. *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom.*, **25**, 248, 1905.
- GABRIÉLIDÈS. — *Ann. d'Ocul.*, **75**, 1912.
- GYGER. — Ueber die Beziehung der markhaltigen Nervenfasern der Retina zur Recklinghausenschen Krankheit. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, **84**, 523, 1930.
- HARTMANN. — *Soc. d'Opht. de Paris*, mai 1925, p. 211.
- HARTMANN. — Elargissement du canal optique visible à la radiographie chez les malades atteints de neurofibromatose avec tumeur du nerf optique. *J. Belge de Neurol. et Psych.*, **33**, 763, 1933.
- HEINE. — *Beitr. z. pathol. Anat.*, **78**, 122, 1927.
- HINE. — Neurofibromatosis of the right upperlid. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **20**, N° 4, sect. *ophthalm.*, 8 oct. 1926.
- HINE et WYATT. — *Brit. J.*, **12**, 513, 1928.
- HOEVE (VAN DER). — a) Eye diseases in tuberosc sclerosis of the brain and in Recklinghausens disease. *Trans. Ophthalm. Soc. Un. Kingd.*, **43**, 534, 1923.
- b) Eye symptoms in phakomatosis. *Tr. Ophth. Soc. Kingdom.*, **52**, 380-401, 1932.
- HOEVE (VAN DER). — *A. f. O.*, **115**, 355, 1925.
- JAENSCH. — *A. f. O.*, **115**, 21, 1927.
- KNAPP. — Case presenting involvement of left eyelids. *J. A. M. A.*, **100**, 494-495, 1933.
- KYRIELEIS. — *A. f. O.*, **119**, 1928.
- LOEB (J.). — Ein Fall von Neurofibrom des Oberlides (Fibroma molluscum). *Arch. Augenheilk.*, **93**, 74, 1923.
- MANS. — *Kl. M. Bl.*, **79**, 548, 1922.
- MAYOU et SUTHERLAND. — *Transact. of the ophth. Soc. of the Un. kgd.*, **12**, p. 179.
- MAZZEI. — *Ztschr. f. Ges. Ophth.*, **17**, 1926, p. 564.
- MICHEL. — *Ber. d. H. ophth.*, *Ges.*, Deidelberg, p. 6, 1908.
- MORAVEC. — Elephantiasis der Lider auf Grund einer Neurofibromatose mit angeborenen Anomalien des Auges. *Cas lék. cesk.*, **63**, 1082, 1924.
- NITSCH. — Neurofibromatose des Auges. *Ztschr. f. Augenh.*, 69-70, 1929-30.
- NIYAZI, ISMET et MOUZAFFER. — Névrome plexiforme de la paupière supérieure et maladie de Recklinghausen. *Türk. oftalm. Gaz.*, **1**, 115, 1929.
- ORMSBY. — a) *Amer. dermat. Assoc.*, 38, Jverslg. Chicago, 14-16 mai 1914.
- b) *Chicago dermat. Soc.*, 20 oct. 1926. *Arch. of Dermat.*, **15**, 367, 1927.
- PAUFIQUE. — *Thèse Lyon*, 1928.
- SACHSALBER. — *Beitr. z. Augenheilk.*, **3**, 523, 1898.
- SCHERBER. — a) Neurofibroma Recklinghausen. *Verh. Wien dermat. Ges.*, 27 mai 1908 ; *Arch. für Dermat.*, **96**, 93, 1909.

- b) Neurofibromatosis Recklinghausen. *Verh. Wien. dermat. Ges.*, 6 juin 1918 ; *Arch. für Dermat.*, **125**, 611, 1920.
- c) Neurofibromatosis Recklinghausen. *Verh. Wien. dermat. Ges.*, 8 mai 1924 ; *Zbl. Hautkrkh.*, **13**, 331, 1924.
- SCHEWA. — Erweiterung der Sella turcica bei einseitiger Elephantiasis der Lider und Hydrophthalmus infolge Recklinghauseuscher Krankheit. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, **76**, 403, 1926.
- STELLA. — Neuroma plessiforme della palpebra. *Boll. Ocul.*, **5**, 1, 1926.
- SUTHERLAND et MAYOU. — Neurofibromatosis of the Fifth Nerve with Buphtalmos. *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom.*, **27**, 179, 1907.
- VANCEA. — Névrome plexiforme orbito-palpébral, associé à une forme fruste de la maladie de Recklinghausen. *Arch. d'Ophtalm.*, **44**, 302, 1927.
- VEIL. — a) Un nouveau cas de forme fruste de maladie de Recklinghausen à manifestation palpébro-orbitaire. *Bull. Soc. Ophtalm. Paris*, 1927, 344.
- b) *Clin. ophtalm.*, **17**, 9, 1928 ; *Revue neurologique*, 1928, 760.
- c) Neurofibromatose palpébro-orbitaire. *Presse Méd.*, **33**, 1113, 1922.
- VELHAGEN. — Eine Seltene Form von Fibroma molluscum am Augenlid. *Zbl. Augenheilk.*, 1912, p. 33.
- VILLARD, DEJEAN et VIALEFOND. — *Rev. d'oto-neuro-opht.*, **10**, 690-692, nov. 1932.
- WAGEMANN. — *Ber. d. D. ophth. Ges. Geidelberg*, p. 282, 1922.
- WEINSTEIN. — Ein Fall von einseitigem Buphtalmus mit kongenitaler Hypertrophie des oberen Augenlides (Elephantiasis neuromatosa s. neurofibroma congenitum palpebral sup.). *Wratsch, Russk.* 1910, N° 13.
- WERTHER. — a) Recklinghausensche Krankheit. *Ver. Dresden. Dermat. u. Urol. Sitzg.*, 3 mai 1921 ; *Zbl. Hautkrkh.*, **14**, 28, 1924.
- b) Morbus Recklinghausen. *Ver. Dresden Dermat. U. Urol. Sitzg.*, mars 1922. *Zbl. Hautkrkh.*, **14**, 31, 1924.
- c) Morbus Recklinghausen, Akromegalie. *Arch. j. Dermat.*, **151**, *Kongr. ber.*, 360, 1926.
- d) Morbus Recklinghausen in drei Generationen. *Arch. j. Dermat.*, **151**, *Kongr. ber.*, 360, 1926.
- WIENER. — *Arch. of ophth.*, 54, p. 481.

XV-XVI. — *Lésions osseuses.*

- ACHARD. — *J. Prat.*, 1926, n° 43, p. 705.
- ADRIAN. — *Beitr. z. klin. Chir.*, 1901, p. 13.
- APERT. — *Soc. de Péd.*, 1919.
- APERT et ABRICOSOFF. — *Presse Méd.*, 39, 9, 1931.
- AUDRY. — *Ann. de Syph. et Derm.*, 1901, 4^e série, t. II.
- BABONNEIX, TOURAINE, POLLET. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1925. 4, 12, 1521 et 1601.
- BANSE. — *Thèse Greifswald*, 1908.

- BENNAKY. — *Arch. de Derm. et Syph.*, 1907, p. 636.
- BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE. *Soc. Méd. des Hôp.*, 13 janv. 1905.
- BROOKS et LEHMANN. *Surg. Gyn. Obst.*, 38, 587, 1924.
- BRUNS. — *Virch. Arch.*, 50, 80, 1870.
- BRUNS. — *Betr. klin. Chir.*, 8, 1, 1892.
- CASTRONUOVO. — *Riforma med.*, 36, 817, 1920.
- CHIRAY et CORYLLOS. — *Revue Neurol.*, 1905, p. 259.
- CHIRAY et CORYLLOS. — *Gaz. des Hôp.*, 1908, p. 382.
- CORNIL, MICHON. — *Encéphale*, 24, n° 9, 765, 1929.
- CZERNY. — *Arch. klin. Chir.*, 17, 257, 1874.
- DECHAUME. — *Paris méd.*, 17, 2, 43, 1927.
- DONKERSLOOT. — *Nederl. Tydschr. Geneesk.*, II, 564, 1927.
- FLIEGEL. — *Dtsch. Ztschr. f. Chir.*, CXCI, 359, 1925.
- GARRÉ. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1918, 23, 617.
- GENERSICH. — *Virch. Arch.*, 49, 15, 1870.
- GERHARDT. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 12, 268, 1878.
- GOULD. — *Quart. J. Med.*, 11, 221, 1918.
- GORLITZER. — *Arch. für Dermat.*, 159, 510, 1930.
- GRENET, ISAAC-GEORGES et LOUVET. — *Bull. Soc. de pediatri. de Paris*, 30, 536-537, 1932.
- HEINE. — *Beitr. path. Anat.*, 78, 122, 1927.
- HERCZEL. — *Ziegl. Beitr. path. Anat.*, 8, 39.
- HEUSCH. — *Z. urol. Chir.*, 21, 113, 1927.
- HOLEA. — *Riforma med.*, 9 nov. 1908, p. 1243.
- HOEVE (V. D.). — *Arch. Ophthalm.*, 115, 355, 1925.
- JEANSELME. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 930, 14-X-1904. et 1136, 1915.
- JEANSELME et ORILLARD. — *Rev. de Chir.*, 1894, 550.
- KLOSE. — *Klin. Wschr.*, 1926, 817.
- KOLEPKE. — *Ztschr. f. orth. Chir.*, 29, 367, 1911.
- KREN. — *Wien. klin. Wschr.*, 41, 1220, 1906.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 19, II, 2743, 1926.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du Sympathique* (F. Alcan, Paris, 1924).
- LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 18, VII, 1163, 1924.
- LAIGNEL-LAVASTINE et FRÉHLICHER. — *Rev. neur.*, I, 379, 1924.
- LAIGNEL-LAVASTINE et RAVIER. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 8 juillet 1927.
- LEHMANN. — *Arch. f. Dermat.*, 14, 178, 1926.
- MARIE et COUVELAIRE. — *Icon. de la Salpet.*, 13, 26, 1900.
- MASSABUAU, GUIBAL et BRÉMOND. — *Soc. Sci. méd. Montpellier*, 6, 298, 1924-25.
- MICHAELIS. — *Beitr. klin. Chir.*, 1930, 150, 574.
- MILNER. — *Dtsch. med. Wschr.*, n° 14, 977, 1906.
- MINERBI, TEDESCHI. — *Soc. med. chir. di Ferrara*, jan. 1903.
- MONIZ. — *Rev. neur.*, 1, 223, 1923.
- OTTOLIA. — *Riforma med.*, 24, 1243, 1908.

- OULMONT, HALLER. — *Bull. soc. méd. Hôp. Paris*, 27, 707, 2-VI-1909.
PELLEGRINO. — *Gazz. Osp.*, 2, 1432, 30-XI-1902.
PERTHES. — *Dtsch. z. Chir.*, 63, 103, 1902
PIC et REBATTU. — *Lyon Méd.*, 1907, p. 636.
POLLOSSON, GILBERT et DECHAUME. — *Lyon Méd.*, 1927.
PUECH. — *Paris Méd.*, 12 déc. 1925.
REGNARD et DIDIER. — *Soc. de Neurol.*, 3 avril 1924.
SCHLESINGER. — *Rückenmarks-und Wirbeltumoren* (Iena 1898).
STAHNKE. — *Dtsch. Ztschr. f. Chir.*, 168, 6, 1922.
STEINSLEGER et SLULLITEL. — *Semana méd.*, 1, 481-490, 1934.
TIXIER. — *Soc. de Chir. Lyon*, 3 déc. 1925.
THILOW. — *Thèse*, Berlin 1889.
VEDEL et PUECH. — *Soc. de Méd. de Montpellier*, 13 mars 1925.
VEREBÉLY. — *Dtsch. med. Wochschr.*, 15, 626, 1926.
VIGNOLO-LUTATI. — *Riforma Med.*, 25 sept. 1916.
VOGT. — *Klin. Mbl. Augenheilk*, 72, 507, 1924.
WECHSELMANN. — *Dermat. Stud. Hamb.*, 1910, XX, 133.
WEISS. — *Arch. of Derm.*, 3, 144, 1921.
WINKELBAUER. — *Fortschr. Röntgenstr.*, 36, 1081, 1927.
WINKELBAUER. — *Dtsch. z. Chir.*, 205, 230, 1917.
ZUCCARELLI, CAUDIÈRE. — *Marseille méd.*, 63, 1507, 5-X-1926.
ZUSCH. — *Virch. Arch.*, 160, 407, 1900.

XVII. — Hypertrophie et déformations

- BALTISBERGER. — Ein Fall von Rankenneurom im Mesenterium des Dünndarms. *Beitr. path. Anat.*, 70, 1922.
BRÜNING. — Nervenlähmung und Nervenreizung in ihrer Bedeutung für die Entstehung trophischer Gewebsveränderungen. *Klin. Wschr.*, 1, 1922.
BRÜNING. — Die trophische Funktion der sympathischen Nerven. *Klin. Wschr.*, 2, 1923.
BRÜNING et STAHL. — Die Chirurgie des vegetativen Nervensystems. *Berlin*, 1924.
FISCHER (W.). — *Ziegl. Beitr.*, 66, 1920.
HEINE. — Ueber ungewöhnliche Miszbildungen bei Neurofibromatose. *Beitr. path., Anat.*, 78, 1927.
HEUSCH. — Ueber die Beziehungen des Sympathicus zur Neurofibromatose und dem partiellen Riesenwuchs. *Wirch. Arch.*, 255, 70, 1925.
LOTZ. — Der partielle Riesenwuchs mit besonderer Berücksichtigung de sog. sekundären. *Inaug. Diss.*, Berlin, 1914.
MASSON. — Appendicite neurogène et carcinoïde. *Ann. d'Anat. path.*, 1, 1924.
MASSON. — Contribution to the study of the sympathetic nerves of the appendix. *Am. J. Path.*, 6, 1930.
NITSCH. — Neurofibromatose des Auges. *Z. Augenheilk.*, 68, 1929.

- OBERNDORFER. — Partieller, primärer Riesenwuchs des Wurmfortsatzes, Kombiniert, mit Ganglioneuromatose. *Z. Neur.*, 72, 105, 1921.
 PICK. — Ueber Neurofibromatose und partiellen Riesenwuchs usw. *Beitr. path Anat.*, 71, 1923.
 SCHERER (H. J.). — *Virch. Arch.*, **289**, 127, 1933.
 SCHMINKE. — Diffuse Neurinombildung in der Appendix. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, **84**, 293, 1923.
 SCHUTLZ. — Ganglioneuromatose des Wurmfortsatzes. *Zbl. Path.*, 33, 1922
 SIEGMUND. — Das Verhalten des neuromuskulären Apparates bei der chronischen Appendicitis, sowie bei generalisierter Neurofibromatose. *Zbl. Path.*, 54.
 STOLZ, WEISS et BARTHELMO. — *Strasbourg méd.*, 91, 263, 1931.
 TIMME. — Experimental studys on the nervous mechanism in the production of hyperplasia. *J. nerv. Dis.*, 40, 1913.
 VAN DRIEL. — A case of congenital hypertrophy of the right hand. *Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, **35**, 1932.
 VOS. — *Geneesk Tijdschr.*, 1933, p. 1529.
 WINESTINE. — The relation of Recklinghausen disease to giant growth and blastomatous. *J. Canc. Res.*, 8, 1924.

XVIII. — *Bibliographie des troubles endocriniens*

- ACUÑA et BAZAN. — (a) *Arch. lat.-amzr. Pediatr.*, **16**, n° 8, 487, 1922.
 — (b) *Prensa med. argent.*, **9**, n° 1, 12, 1922.
 — (c) *Semana med.*, **31**, 813, 1924.
 AUDUEZA. — *Med. ibera*, n° 256, 241, 1922.
 BIELSCHOWSKY et ROSE. — Zentralen Veränderungen bei Recklinghausenscher Krankheit *J. f Psychiatr.* **35**, 42, 1927.
 BOGROW. — *J. russ. Mal. cutan.*, 1909.
 BOHN (H.). — Ueber einen Fall von Recklinghausenscher Neurofibromatosis mit gleichzeitiger hypophysenerkrankung. *Z. Neur.*, **83**, 542, 1923.
 BOHN. — Ueber ein Fall von Recklinghausenscher Neurofibromatosis mit gleichzeitige hypophysenerkrankung. *Stuttgart. Arzt. Verein.*, **12**, 7, 1922.
 CARRERA. — (a) *Prensa méd. argent.*, **11**, 787, 1925.
 — (b) *Actas dermo-sif.*, **18**, 55, 1926.
 CASTRONUOVO. — Neurofibromatosis diffusa. *Riforma med.*, **36**, 817, 1920.
 CHAUFFARD. — *J. des Prat.*, **36**, 308, 1922.
 CHAUFFARD et BRODIN. — Maladie de Recklinghausen avec syndrome fruste d'insuffisance surrénale. *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. de Paris.*, **44**, 166, 1920.
 CURSCHMANN. — Endocrine disorders. *Axford Univ. Press.* London, 1929.
 DOMBROWSKY. — *Dermat. Wchnschr.*, **85**, 1513, 1927.
 FAUCONL. — High degree of galactose intolerance in child with neurofibromatosis. *Jahrb. f. Kinderh.*, **138**, 1-8, 1933.

- GABRIEL. — Fall von Recklinghausenscher Krankheit mit Osteomalacie. *Berl. klin. Wchnschr.*, **48**, 133, 1911.
- GALANT. — Dystrophia pigmentosa und Neurofibromatosis. *Med. Klin.*, **7**, 250, 1927.
- GORDON, MURRAY. — An endocrine consideration of Recklinghausens disease. *Endocrinology*, **13**, 553, 1929.
- HOFFMANN. — Dystrophia adiposogenitalis (Recklingh). *Arch. f. Dermat.*, **137**, 10, 1921.
- HOFFMANN. — Dystrophie Adiposagenitalis. *Deutsche med. Wchnschr.*, **46**, 1266, 1920.
- JULLIEN. — Neurofibromatose généralisée. *Thèse Paris*, 1910.
- KAWASHIMA. — Ueber einen Fall. von multiplen Hautfibromen mit Nebennierengeschwülste. *Virch. Arch.*, **203**, 6, 1910.
- KREIBICH. — Neurinomatos. Morbus Recklingh. *Zbl. Hautvkrh.*, **9**, 84, 1924.
- KRÜGER. — Fall von Morbus Recklinghausen. *Arch. f. Dermat.*, **133**, 125, 1921.
- LAURENCE et MOON. — Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the some family and accompanied by general imperfections of development. *Ophthal. Rev.*, **2**, 32, 1866.
- LEVIN et TOLMACH. — The atypical form of neuro-fibrome : its differential diagnosis from other new growths of the skin. *N. Y. state J. Med.*, **27**, 819, 1927.
- LEVIN. — Recklinghausens disease : its relation to the endocrine system. *Arch. Dermat. and Syph.*, **4**, 303, 1921.
- LEVIN. — *Arch. of Dermat.*, **4**, 303, 1921.
- LESCHKE et ULMANN. — Pigmentation und endokrine Dystrophie. *Zeit. f. Klin. Med.*, **102**, 388, 1926.
- LÉRI et TZANCK. — Nævi verruqueux et lésions nerveuses multiples :
1) Maladie de Recklinghausen fruste ;
2) Hémaitrophie hémihypotonie, hémisudation, hémisyndrome oculo-sympathique. *Bull. Soc. franç. Dermat.*, 210, 1923.
- MAININI. — Recklingh. Krankheit und subakute und fortschreitende Nebenniereninsuffizienz. *Prensa med. argent.*, **12**, 169, 1925.
- MALLAM. — *Brit. J. Dermat.*, **34**, 239, 1922.
- MEIGE et FEINDEL. — Infantilisme myxœdémateux et maladie de Recklinghausen. *Rev. Neurol.*, **11**, 1903, 857.
- MOSBACHER. — *Arch. f. Psychiatr.*, **88**, 163, 1929.
- NADEL. — Morbus Recklinghausen. *Lemberg Dermat. Ges.*, Sitz. 24 Feb. 1927.
- NORSA. — Hyperparathyroidism, osteitis fibrosa cystica and neurofibromatosis. *Gazz. di osp.*, **55**, 1221-1223, oct. 7, 1934.
- REVILLIOD. — De la neurofibromatose généralisée et de ses rapports avec l'insuffisance des capsules surrénales. *Thèse Genève*, 1900.
- ROEDERER. — Maladie de Recklinghausen avec insuffisance polyglandulaire. *Bull. Soc. franç. Dermat.*, 1922, 69.
- ROSENTHAL. — *Arch. of Dermat.*, **12**, 276, 1925.

- ROGER, AUBARET, AUBERT et POURSIKES. — *Rev. d'oto-neuro-ophth.*, **10**, 509-514, 1932.
- SAALMANN. — Ueber einen Fall von Morbus Recklinghausen mit hyperne-phrome. *Virch. Arch.*, **211**, 1912.
- SCHOONHEID. — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, **2**, 1639, 1913.
- SCHNEIDERMAN. — *Arch. Dermat. and Syph.*, **12**, 483, 1925.
- SZONDI, KENEDY et MISKOLCZY. — *Arch. f. Dermat.*, **148**, 519, 1925.
- TEMPKA. — Beitrag zur Symptomatologie der Recklingh. Krankheit. *Polska Gaz. lek.*, **4**, 246, 1925.
- TUCKER. — *Arch. of Neur.*, **11**, 308, 1924.
- VIGNOLO-LUTATI. — a) *Arch. f. Dermat.*, **104**, 499, 1910 ; b) *Mh. Dermat.*, **52**, 51, 1911.
- WEBER. — Syndromes sometimes associated with retinitis pigmentosa and pigmentary forms of Recklinghausen's disease. *M. Presse*, **170**, 416, 1925.
- WISE et ELLER. — Recklinghausens disease without tumor formation. Incomplete or abortive forms of the disease. *J. Amer. med. Assoc.*, **86**, 86, 1926.

XIX. — Acromégalie

- ATKINSON. — Discussion du cas *Ormond*.
- BARBER et SHAW. — *Brit. J. Dermat.*, **34**, 207, 1922. *Proc. roy. Soc. Med.*, **15**, n° 7, sect. dermat., 30, 1922.
- CASTRO (A. de). — *Nouv. iconog. de la Salpêtrière*, **25**, 41, 1912.
- CASTRO (A. de). — *Revue Neurol.*, **41**, I, 39, 1934.
- ESCHER. — *Ann. de dermat. et syph.*, 1922, III, 19-23.
- ESCHER. — *Ann. de Dermat.*, **3**, 19, 1922.
- FISCHER. — *Dermat., Z.*, **42**, 143.
- FREUND. — Ueber endokrine Störungen bei Recklinghausenscher Krankheit. *Arch. f. Dermat.*, **158**, 128, 1929.
- LOUSTE, CAILLIAU et DARQUIER. — *Bull. Soc. franç. Dermat.*, **32**, 54, 1925.
- MONSELISE. — *Osp. magg.*, **11**, 69, 1923.
- NICOLAS et FAVRE. — *Lyon méd.*, **114**, 786, 1910.
- ORMOND. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, **13**, 124, 1920.
- PIC, RAVAUULT et CHAIX. — *Lyon méd.*, **139**, 457, 1927.
- STOKES. — *Arch. of Dermat.*, **14**, n° 2, 228, 1926.
- VIZIOLI. — Morbo di Recklinghausen ; trasformazione sarcomatosa ; acromegalia frusta associata. *Riv. di neurol.*, **3**, 31, 1930.
- WECHSELMANN. — *Mh. Dermat.*, **20**, 507, 1924.
- WERTHER. — Morbus Recklinghausen, Akromegalie Imbecillität. *Arch. f. Dermat.*, **151**, Kongr. ber. 360, 1926.
- WOLFSOHN et MARKUSE. — *Berl. klin. Woch.*, 1912, 1088.

XX. — *Sclérose tuberculeuse*

- BARONE. — Polymorphous glioma of brain associated with tuberous sclerosis and congenital malformation of falx cerebri ; case. *Clin. med. ital.*, 63, 844, sept. 1932.
- BABONNEIX. — A propos de la sclérose tubéreuse, *Rev. neurol.*, n° 7-8, juillet-août 1918.
- A propos de l'épiloïa. *Arch. de méd. d'enf.*, 31, 133, 1928.
- BENDER et PANSE. — *Monatsschr. Psych.*, 83, 253, 1932.
- BRUSHFIELD et WYATT. — Epiloïa. *Brit. J. of Children's Dis.*, n° 271-273, xxiii, 1926, pp. 178-185.
- CRITCHLEY and EARL. — Tuberosc sclerosis and allied conditions. *Brain*, 55, 311-346, sept. 1932.
- FERIZ. — Ein Beitrag zur Histopathologie der tuber se sklerose. *Virch. Arch.*, 278, 690, 1930.
- GLOBUS. — Neurinome central associé à une sclérose tubéreuse. *Rev. Neurol.*, 2, 1-23, 1933.
- GLOBUS, STRAUSS and SELINSKY. — Neurospongioblastoma, primary tumor of brain in disseminated neurospongioblastosis (tuber. scl.) *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 140, 1-29, 1932.
- GOTTLIEB and LAVINE. — Sclerosis tuberosus with unusual lesions of bones. *Arch. Neurol. and Psych.*, 33, 379, feb. 1935.
- LEY. — *J. belge de neurol. et de psychiatr.*, octobre 1933.
- KUFS. — *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 144, 562, 1933 (Hérédité et Histo-pathologie).
- OTTONELO. — *Rassegna di Studi psichiat.*, 21, 637, july-aug. 1932 (Tumeurs associées).
- SALOM. — *Rassegna di Studi psichiat.*, 21, 945, 1932 (Hérédité).
- VON MEDUNA. — *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 129, 679, 1930 (gliome).
- VISINTINI. — *Riv. di pat. nerv.*, 44, 282, sept.-oct. 1934 (gliome polymorphe).
- YAKOVLEV et GUTHRIE. — Congenital ectodermoses in epileptic patients. *Arch. of Neurol and Psych.*, 26, 1931, p. 1144.

XXI. — *Angiomatose kystique*

- BRUSHFIELD and WYATT. — Hemiplegia associated with extensive naevus and mental defect. *Brit. J. Child. dis.*, 24, 98 et 209, 1927 ; 25, 96, 1928.
- COBB. — Haemangioma of the spinal Cord Associated with Skin naevi of the some Metamere. *Ann. Surg.*, 62, 641, 1915.
- KNODEL (G.). — Zur Kenntnis der V. HIPPELSCHEN Erkrankung (Angiomatosis retinae). *Virch. Arch.*, 281, 886, 1931.
- KUFS. — Ueber heredofamiliare Angiomatose des Gehirns und der Retina, *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 113, 651, 1928.

- LINDAU (H.). — Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen. *Acta ophthalm.*, 5, 193, 1927.
- Ueber Angiomatose des Zentralnervensystems. *Acta path. scand.*, 5, 82, 1930.
- MOLLER. — Familial Angioma. ret et cerebelli. *Acta ophthalm.* (Kbenh.) 7, 244.
- ROCHAT. — Angiomatosis retinae und Angiom des Kleinhirns. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 71, n° 9, 1124.
- Familiare Angiomatosis retinae und Kleinhirngliom. *Klin. Med. Augenheilk.*, 78, 601, 1927.
- ROUSSY et OBERLING. — Les tumeurs angiomateuses des centres nerveux. *Presse méd.*, 38, 179 (5 févr.), 1930.
- WEBER, PARKES (F.). — Association of extensive Hæmangioma Naevus of Skin with Cerebral (Meningeal) Hæmangioma, especially cases of facial vascular Naevus with contralateral hemiplegia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, (Sect. neurol.), 22, 25, 1929.

XXII. — Héredité (neurofibromatose seulement)

- ACHERMANN (E.). — *Zeitschr. f. Augenheilk.*, 67, 141, 1929.
- ADIE (W.-J.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 19, 1926.
- ADRIAN. — Ueber Neurofibromatosis. *Bruns' Beitr. z. klin. Chir.*, t. 31, 1901.
- *Wien. klin. Woch.*, 15, 813, 1902.
- ANTELME. — Un cas de molluscum fibreux éléphantiasique. *Ann. de dermat. et de syph.* III^e série, tome 9, 1897.
- ANZINGER et SPRINGFIELD. — *Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 96, 2, 1384, 1931.
- ARMELIN. — *Thèse de Paris*, 1932.
- ARNOZAN et PRIÉLEAU. — Sur les dermatofibromes congénitaux généralisés. *Ann. de Derm. et de Syph.*, 689-698, 1883.
- ARTOM et FORNARA. — *Dermosifilograf*, 2, 225, 1927.
- ATKINSON. — *New-York Med. Journ.*, 22, 601, 1875.
- AUDRY. — *Bull. Soc. fr. Derm.*, 12, 143, 1901.
- BABONNEIX et RIOM. — *Bull. Soc. Pédiatr.*, 30, 156, 1932.
- BACK-SLUTSKAJA (E.). — Morbus Recklinghausen. *Zbl. f. Haut-u. Geschl.*, 25, 275, 1927-1928.
- BARBER. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 21, 676, 1928.
- BASSOE et NIEZUM. — *Journ. of nerv. a. ment. dis.*, 42, 785, 1915.
- BATTLE. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1912, p. 152.
- BAZAN. — *Arch. latino-amer. de pediatr.*, 18, 474, 1924.
- BERGGRÜN. — Ein Fall von allgemeiner Neurofibromatose. *Centralbl. f. Path.*, t. 8, 1897.
- BILLINGTON. — *British Med. Journ.* 1914, I, p. 709.

- BLOTEVOGEL (H.). — Die Charakterbildung der Neurofibromatose. *Dermat. Wschr.*, 1933, I, 361.
- BOGAERT van (L.). — Les dysplasies neuro-ectodermiques congénitales. *Revue Neurologique*, t. **63**, mars 1935.
- BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE. — *Arch. génér. de Méd.*, **186**, 270, 1900.
- BRAYTON (J. R.). — Familial von Recklinghausen's Disease. *Med. Arts and Indianapolis M. J.*, **36**, 418, 1933.
- BROCHER et FROMMEL. — *Annales de méd.*, **23**, 265, 1928.
- BROOKS et LEHMANN. — *Surg. Gyn. Obst.*, **38**, 587, 1924.
- BRUNS. — *Virch. Arch.*, **50**, 80-112, 1870.
- *Verh. dtsch. Ges. f. Chir.*, 1891, p. 151.
- Ueber das Rankenneurom. *Beitr. z. klin. Chir.*, t. **8**, 1892.
- BURREL. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, **23**, 126, 1929.
- CASTELLINO, PIETRO (G.). — Familial Recklinghausen's disease. *Urcl. a. Cutan. Rev.*, **34**, 384, 1930.
- CAWARDINE. — *Tr. Path. Soc.*, London, **50**, 27, 1899.
- CHIRAY et CORYLLOS. — *Revue Neurologique*, 1905, p. 259.
- CHRISTOPHE (L.). — Neurofibromatose familiale. *J. belge Neurol.*, **33**, 797, 1933.
- CIMMINO (M.). — Ricerche sperimentali su comportamento del sistema reticolo-endoteliale nella sindrome di Recklinghausen a carattere eredo-familiare. *Pediatria*, **40**, 236, 1932.
- COCKAYNE. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, **10**, 33, 1916.
- COCKAYNE (E.-A.). — Inherited abnormalities of the skin and its appendages. *Oxford university press. London* : Humphrey Milford, 1933.
- COLE et SHAWAN. — *Cleveland Med. Journ.*, **10**, 653, 1911.
- COPELAND, CRAVER et REESE. — Neurofibromatosis with ocular changes and involvement of the thoracic spine. *Arch. Surg.*, **29**, 108, 1934.
- CRISTIN et NAVILLE. — *Ann. de Médecine*, 1920, n° 1.
- CROUZON, BLONDEL et KENZINGER. — Maladie de Recklinghausen familiale et sarcomatose associée. *Revue Neurologique*, **32**, tome II, p. 91, 1925.
- CURTIUS (F.) et STREMPER (R.). — Gleichzeitiges Vorkommen von Morbus Recklinghausen und Epidermolysis bullosa traumatica hereditaria dystrophica in einer Familie. *Dermat. Zeitschr.*, **51**, 401, 1928.
- CZERNY. — Eine elephantiasis arab. congenit. mit plexiformen Neuromen. *Langenbeck's Archiv.*, t. **17**, 1874.
- DANLOS. — Fall von multiplen Fibromen. Analyse dans *Centralbl. f. Chir.* t. **28**, 1901.
- DERI. — Neurofibrom und Elephantiasis. Analyse dans *Jahresbericht über Neurol. u. Psychiat.*, 1903.
- DOMBROWSKY (A.). — *Dermat. Woch.*, **85**, 1513, 1927.
- Du BOIS (Ch.). — A propos d'un cas de maladie de R. familiale avec tumeurs majeures. *Rev. méd. de la Suisse rom.*, **37**, 93, 1917.
- EHRMANN. — *Zbl. f. Hautkr.*, **6**, 329, 1922.
- ELLER. — *Arch. of Dermat.*, 1928.

- FELDMANN et SKLJAR. — *Venerol.*, **9**, 440, 1931 (en russe).
- FERGUSON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, **22**, 593, 1929.
- FISCHER (H.). — *Dermat. Zeitschr.*, **42**, 143, 1924.
- (H.). — *Zbl. Hautkr.*, **23**, 339, 1927.
- FLEMING et MARVIN. — *Surg. Gyn. Obst.*, **24**, 287, 1917.
- FOX et FARQUHAR. — On certain endemic skin and other diseases of India and hot climates generally., 1876, pp. 106-111.
- FREUND (H.). — *Arch. f. Dermat.*, **158**, 128, 1929.
- FREYSZ. — Discussion in LÉVY et DISS. *Bull. Soc. fr. de derm.*, **33**, 226, 1926.
- FRUHINSHOLZ, LOUYOT et RICHON. — *Bull. Soc. d'Obst.*, 1934, p. 318.
- GARDNER (W.-J.) et FRAZIER (C.-H.). — Hereditary deafness due to bilateral acoustic tumors. *Ann. Otol. Rhin. a. Laryng.* **39**, 974, 1930 ; *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **23**, 266, 1930.
- GARDNER (W.-J.). — Tumor of the spinal cord associated with bilateral acoustic tumors. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **24**, 1014, 1930.
- GENERSICH. — *Virch. Arch.*, **49**, 15, 1870.
- GILCHRIST. — *Johns Hopk. Hosp. Rep.*, 1896, p. 349.
- GODET (G.). — *Arch. générales de Méd.*, 1906, t. II, 2327.
- GOLDMANN. — *Brun's Beitr. z. klin. Chir.*, t. **10**, 1893.
- GRENET, DUCROQUET, ISAAC-GEORGES et MACÉ. — *Presse médicale*, **42**, 2060, 1934.
- GROSS et RAAB. — Adenoma sebaceum (Pringle) ; Recklinghausen's disease ; occurrence in mother and two daughters. *Arch. of Dermat.*, **27**, 879, 1933.
- GUILLAIN (G.). — Maladie de R. familiale. *Soc. méd. Hôp. Paris*, **18**, 1462, 1922.
- GUINON. — *Bull. Soc. pédiatrie Paris*, **25**, 197, 1927.
- GUINON et LOESER. — *Soc. de pédiatrie*, 16 juin 1908.
- HARBITZ. — *Arch. of Internal Med.*, 1909, vol. **3**, p. 32.
- *Acta path. et microb. scand.*, **9**, 1932.
- HASHIMOTO. — Neurofibrome bei Geschwistern. *Virchow-Hirsch, Jahresbericht über die Leistungen der ges. Med.*, 1889, II.
- Fibroma molluscum. *Virchow-Hirsch, Jahresbericht über die Leistungen der ges. Med.*, 1892, II.
- HERCZEL. — Ueber Fibrome und Sarkome der periph. Nerven. *Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, 1890, t. **8**.
- HERXHEIMER et ROTH. — *Beitr. z. path. Anat.*, **58**, 319, 1914.
- HESSSELBACH. — Cité par LANGE (1906).
- HINTZ. — *Wiener klin. Woch.*, **22**, II, 1156, 1909.
- HITCHCOCK. — *Am. Journ. Med. Sc.*, **43**, 320, 1862.
- HOEKSTRA (G.). — *Virch. Arch.*, **237**, 79, 1922.
- HUMBERT et NAVILLE. — *Annales de Méd.*, **5**, 108, 1918.
- INIGUEZ. — *Revue spéciale d'Ophtalmologie et de Dermatologie de Madrid*, 15 mars 1880.
- KEYSER. — *Tr. Clin. Soc., London.*, **38**, 208, 1905.
- KNIASCHANSKY. — *Arch. f. Dermat.*, **166**, 371, 1932.

- KÖLPIN. — Fall von Fibroma mollusc. multiplex mit elephantiasis im Bereich des rechten Armes. *Inaug.-Diss., Greifswald*, 1897.
- KÖNIGSDORF. — Fall von Fibroma mollusc. multiplex. *Inaug.-Diss., Würzburg*, 1889.
- KULIGOWSKI et STEPIEN. — Neurofibromatose centrale chez frère et sœur. *Rev. neurol.*, **1**, 245, 1933.
- LAIGNEL-LAVASTINE et DAUPTAIN. — *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, **40**, 1163, 1924.
- LAIGNEL-LAVASTINE et RANVIER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 1112.
- LANGE (E.). — *Thèse Leipzig*, 1906.
- LABOUVERIE. — *Thèse de Nancy*, 1899.
- LAZARESCU (D.) et LAZARESCU (E.). — Névrome plexiforme palpébro-orbitaire et maladie de Recklinghausen. *Ann. d'ocul.*, **168**, 166, 1931.
- LECLERC. — *Lyon médical*, **111**, 1092, 1908.
- LERICHE (R.). — *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.*, **111**, 314, 1911.
- LERNER (Ch.). — Recklinghausen's disease in four members of one family. *Arch. of Derm.*, **30**, 743, 1934.
- LÉVY et LIBERSON. — *Revue Neurologique*, **36**, I, 225, 1930.
- LIER. — *Arch. f. Derm.*, **115**, 16, 1913.
- LITTLEWOOD, MAXWELL TELLING et SCOTT. — *Lancet*, 1905, I, p. 921.
- LUCKE. — *Klin. Woch.*, **10**, 2312, 1930.
- MAINZER. — Fall von elephantiasis congenita. Anal. dans *Centralblatt für Chir.*, 1899.
- MARTIN (P.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, **24**, 311, 1931.
- MATHIES. — *Ztschr. f. klin. Med.*, **77**, 50-66, 1913.
- MATHIEU. — Fall von Neurofibromen bei einem Tuberculösen. *Centralbl. f. Path.*, t. **8**, 1897.
- MEEK. — *Boston Med. and Surg. Journ.*, **152**, 370, 1905.
- MEIROWSKI. — *Zbl. Hautkr.*, **17**, 412, 1925.
- MELCER (A.) et TRUSIK. — *Zbl. f. Haut-u. Geschl.*, **30**, 337, 1929.
- MENKE. — *Berl. klin. Woch.*, **35**, 974, 1898.
- MIANGOLARRA et COPLAND. — *Amer. J. of Surg.*, **25**, 399, 1934.
- MINSKI. — *Journ. of Neurol. a. Psych.*, avril 1932.
- MOSES. — Ein Fall von hereditärem multiplen fibroma molle. *Dtsch. med. Woch.*, 1890, n° 49.
- MOUTIER. — Maladie de R. avec névrome plexiforme du dos de la main. *Revue neurologique*, 1906, p. 1081.
- MOYNIHAN. — *Lancet*, 1901, I, p. 28.
- MÜLLER. — Cité par COCKAYNE.
- MURRAY. — *Lancet*, 1873, I, 410-411.
- NONNE. — *Centralbl. f. Path.*, 1892, t. **3**.
- OCTERLONY. — *Arch. of Dermat.*, 1875, p. 300.
- OULMONT et HALLER. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909, p. 707.
- PARSONS. — *The Med. Press and Circular London*, **81**, 68, 1906.

- PASCAL et DEBRAY. — Nouveaux cas de maladie de Recklinghausen observés dans une famille mozabite de Beni Isguen. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, **11**, 34, 1933.
- PAYENNEVILLE. — *Bull. Soc. fr. Dermat.*, 1925, p. 92.
- PENFIELD et YOUNG. — *Arch. of Neur. a. Psych.*, **23**, 323, 1930.
- PIERRET et SERGEANT. — *Echo méd. du Nord*, **15**, 592, 1911.
- PREISER et DAVENPORT. — *Am. Journ. Med. Sci.*, **156**, 507, 1918.
- RADOVICI, MISSIRLIOU et PETRESCO. — Neurofibromatose héréditaire associée au nanisme et éléphantiasis de la jambe. *Revue Neurologique*, **41**, t. 1, p. 1067, 1934.
- RAPOK. — Cité par LANGE, 1906.
- RECKLINGHAUSEN. — Ueber multiple Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. *Berlin*, 1882.
- ROEDERER. — *Bull. Soc. fr. dermat.*, 1922, p. 17.
- ROGER, ALLIEZ et SARRADON. — Tumeur bilatérale de l'acoustique à forme familiale et héréditaire. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, **50**, 235, 1934.
- ROLLESTON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1916, 17.
- ROLLESTON et Mac NAUGHTON. — *Rev. of Neurol. and Psych.*, 1912, p. 1.
- ROUBINOVITCH et REGNAULT de la SOUDIERE. — Deux cas de neurofibromatose familiale dont un avec pseudo-chéiromégalie unilatérale. *Revue Neurologique*, **22**, 2^e semestre, p. 110, 1914.
- RUGE (H.). — *Zbl. f. Haut-u. Geschl.*, **30**, 170, 1929.
- SAHUT. — *Thèse Paris*, 1904.
- SCHALTENBRAND (G.). — Sobre una familia con enfermedad de Recklinghausen. *Prensa méd. argent.*, **20**, 1011, 1933.
- SCHIFF (P.). — *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, **41**, 1100, 1925.
- SCHIFFNER. — Cité par LANGE, 1906.
- SCHOENHOF. — *Zbl. Hautkr.*, **21**, 132, 1926-27.
- SCHÖNSTEIN (A.). — *Zbl. f. Haut-u. Geschl.*, **27**, 748, 1928.
- SORGER. — Beitrag z. Lehre v. d. multiplen Neurofibromen. *Inaug.-Diss. Erlangen*, 1891.
- SPIETHOFF. — *Zbl. Hautkr.*, **18**, 151, 1926.
- SPILLMANN, CRÉHANGE et POLU. — Neurogliomatose chez deux sœurs. *Bull. Soc. fr. Derm.*, **36**, 564, 1929.
- SPILLMANN et ETIENNE. — Six cas de neurofibromatose. *Gaz. hebd. de méd. et de chir., nouvelle série*, t. III, 1898.
- SPITTEL et FERNANDO. — *The brit. med. Journ.*, 1929, vol. I, p. 596.
- SPITZMÜLLER. — 2 Falle von Neurofibromen bei Geschwistern. *Jahresbericht der Neurol. u. Psychiat.*, 1904.
- STALMANN. — *Virch. Arch.*, **289**, 96, 1930.
- STEIN. — *Zbl. f. Haut-u. Geschl.*, **22**, 316, 1927.
- STEINMETZ (R.). — *Revue méd. de la Suisse romande*, **45**, 305, 1925.
- STEWART et COPELAND. — *Amer. Journ. of Canc.*, **15**, 1235, 1931.
- STRUWE et STEUER. — *Z. Neur.*, **125**, 748, 1930.
- SUNDERMANN et WILLIAMS. — *Bull. of Ayer. Labor.*, mai 1934, p. 854.

- TAILHEFER. — Fibromes multiples et congénit. de la peau. *Le Progrès médical*, tome VI, 1897, série III.
- TEICHERT. — *Inaug. Diss. Würzburg*, 1886.
- THOMSON. — On neuroma and neurofibromatosis, Edinburgh, Turnbull a. Spears 1900.
- TISCHOFF et TIMOFEJEFF. — Multiple Neurome und fibroma moll. mult. *Virchow-Hirsch, Jahresberichte über die Leistungen der ges. Med.*, 1894, 2.
- TRIMBLE. — *New-York med. Journ.*, 1911, p. 358.
- ULLMO. — Maladie de Recklinghausen héréditaire et familiale. *Bull. Soc. fr. Derm.*, **39**, 1431, 1932.
- VALENTIN et MESTERN. — Dysostosis cleido-cranialis und Neurofibromatose in einer Familie. *Erbarzt*, **1**, 62, 1934.
- VERSÉ (M.). — *Med. Klinik*, **18**, 1400, 1922.
- VIGNOLO-LUTATI. — *Rif. Med.*, 1916, p. 1061.
- VIRCHOW. — *Virch. Arch.*, 1847.
- VOLKMANN. — Cité par LANGE, 1906.
- WEISS. — *Arch. of Dermat.*, **18**, 467, 1928.
- WERTHER. — *Arch. f. Derm.*, **151**, 360, 1926.
- WOLFSOHN et MARCUSE. — *Berl. klin. Woch.*, **49**, 1088, 1912.
- WUTZER. — Fall von Neuroma des linken Ellbogennerven. *Hecker, Annalen der ges. Heilkunde. Berlin*, 1835, t. III.
- YAKOVLEV et GUTHRIE. — *Arch. of Neurol. a. Psych.*, **26**, 1145, 1931.

